

Recherches
sur
l'immunité antituberculeuse

Action préventive et curative
de bacilles tuberculeux, morts ou vivants,
enrobés ou non dans l'huile d'olive.

THÈSE

présentée et publiquement soutenue devant la Faculté de Pharmacie de Montpellier

Le 7 Avril 1938

PAR

A. HOLLANDE

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ
(MENTION PHARMACIE)

JURY : { MM. ASTRUC, Professeur, Doyen, *Président*.
JUILLET, Professeur.
GIROUX, agrégé, Chargé de cours. } *Assesseurs.*

MONTPELLIER
IMPRIMERIE DE LA CHARITE
(Pierre-Rouge)

1938

RECHERCHES
SUR
l'immunité antituberculeuse

Recherches
sur
l'immunité antituberculeuse

Action préventive et curative
de bacilles tuberculeux, morts ou vivants,
enrobés ou non dans l'huile d'olive.

THÈSE

présentée et publiquement soutenue devant la Faculté de Pharmacie de Montpellier

Le Avril 1938

PAR

A. HOLLANDE

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ
(MENTION PHARMACIE)

JURY :

{	MM. ASTRUC, Professeur, Doyen, <i>Président</i> .	{	<i>Assesseurs.</i>
	JUILLET, Professeur.		
	GIROUX, agrégé, Chargé de cours.		

MONTPELLIER
IMPRIMERIE DE LA CHARITE
(Pierre-Rouge)

1938

Faculté de Pharmacie de Montpellier

MM.

ADMINISTRATION

A. ASTRUC (O. ✱, I. P. ☉)	<i>Doyen.</i>
A. FAUCON (O. ✱, I. P. ☉, ☼, C. ✚ G. O. ✚)	<i>Assesseur.</i>
LEBLAYE (I. P. ☉)	<i>Secrétaire.</i>

MM.

PROFESSEURS

A. ASTRUC (O. ✱, I. P. ☉)	<i>Pharm. galénique et industrielle.</i>
C. HOLLANDE (I. P. ☉)	<i>Zoologie et microbiologie.</i>
A. JUILLET (I. P. ☉)	<i>Botanique et matière médicale.</i>
A. FAUCON (O. ✱, I. P. ☉, ☼, C. ✚ G. O. ✚)	<i>Pharmacie chimique.</i>
E. CANALS (I. P. ☉)	<i>Physique.</i>
M. MOUSSERON (A. ☉)	<i>Chimie organique.</i>
P. JAULMES,	<i>Analyse et Toxicologie.</i>
R. DOLIQUE (A. ☉) Chargé du Cours	<i>Chimie minérale.</i>



DOYEN HONORAIRE

M. G. MASSOL (✱, I. P. ☉)

M.

PROFESSEUR HONORAIRE

F. JADIN (O. ✱, I. P. ☉), Doyen hon. de la Faculté de Pharm. de Strasbourg.

CHARGÉS DE COURS COMPLÉMENTAIRES

MM.

A. ASTRUC (O. ✱, I. P. ☉)	<i>Hydrologie.</i>
A. JUILLET (I. P. ☉)	<i>Botanique.</i>
A. FAUCON (O. ✱, I. P. ☉, ☼, C. ✚ G. O. ✚)	<i>Fonctions en chimie organique.</i>
M. MOUSSERON (A. ☉)	<i>Chimie biologique.</i>
P. JAULMES	<i>Toxicologie.</i>
J. GIROUX	<i>Zoologie.</i>
J. SUSPLUGAS	<i>Cryptogamie</i>
L. ASTRUC	<i>Législation pharmaceutique.</i>

AGRÉGÉ

M. J. GIROUX.

MM.

CHEFS DES TRAVAUX PRATIQUES

L. FARRÉ (I. P. ☉)	<i>Chimie et Pharmacie.</i>
SUSPLUGAS	<i>Histoire naturelle.</i>
J. GIROUX	<i>4^{me} Année.</i>

NOTA. — La Faculté de Pharmacie n'accepte la responsabilité d'aucune des opinions émises par les candidats dans les Thèses ou Synthèses qui lui sont présentées.

1893



Digitized by the Internet Archive
in 2026

SOMMAIRE

	Pages
Avant-propos	10
Introduction	11
I. — MÉTHODES GÉNÉRALES ET PRÉPARATIONS DES VACCINS.	
1^o Origine, nature et culture du germe (<i>bacille de Koch, stade jeune, type humain</i>)	17
2^o Préparation des vaccins	18
A) <i>Vaccin vivant</i>	18
a) Vaccin vivant en milieu aqueux	19
b) Vaccin vivant en milieu huileux	19
B) <i>Vaccin mort</i>	20
a) Obtention du vaccin mort en milieu huileux	20
b) Obtention du même vaccin en milieu aqueux	22
II. — EXPÉRIMENTATION.	
A. — Disposition des séries de lapins traités (7 séries avec <i>vaccin mort</i>)	23
Etude des séries :	
1 ^{re} série : Lapins témoins	25
2 ^e , et 3 ^e séries : Traitement curatif par le vaccin mort en milieux aqueux ou huileux	28
4 ^e , 5 ^e , 6 ^e et 7 ^e séries : Traitement préventif et curatif par vaccin mort en milieux huileux ou aqueux	29 et 34

B. — Disposition des séries de cobayes	38
--	----

Série I :

a) Cobayes témoins	38
b) Cobayes traités curativement par le vaccin huileux mort	40
c) Cobayes traités curativement par le vaccin mort en milieux aqueux et huileux	41

Série II :

a) Cobayes témoins	44
b) Cobayes traités préventivement et curativement par le vaccin huileux mort	46

<i>Série III.</i> — Traitement préventif par le vaccin vivant	51
---	----

a) Traitement par le vaccin vivant en milieu aqueux ...	52
b) Traitement par le même vaccin en milieu huileux ...	51

III. — L'ALLERGIE ET LA VACCINATION PAR LES MICROBES MORTS.

1 ^o Cobayes neufs	57
2 ^o Cobayes tuberculisés	58
3 ^o Cobayes non inoculés mais traités préventivement par le vaccin huileux mort	59
4 ^o Cobayes tuberculisés et traités curativement par injections sous-cutanées de bacilles morts	60
5 ^o Lapins traités préventivement par des bacilles morts, puis tuberculisés et traités à nouveau par des bacilles morts	62
Conclusions	67
Bibliographie	71
Explication des figures	79

AVANT-PROPOS

Avant d'exposer le sujet de ce travail, je me fais un devoir de remercier mon père, qui fut toujours dans la préparation de cette thèse d'un dévouement inlassable. Je l'assure ici de toute ma reconnaissance ; je ne saurai mieux m'acquitter envers lui qu'en lui faisant hommage de ce modeste travail, faible gage de mes sentiments les plus affectueux.

Je remercie M. le Doyen A. ASTRUC de l'honneur qu'il me fait en acceptant la présidence de ce jury de thèse ; je n'oublierai jamais la bonté avec laquelle il n'a cessé de me prodiguer les plus grands encouragements ; qu'il trouve ici l'expression de ma profonde gratitude.

Je suis heureux de pouvoir dire à M. le Professeur JUILLET toute ma reconnaissance pour l'intérêt qu'il n'a jamais cessé de me témoigner et dont je fus toujours très touché. C'est grâce à l'autorité, acquise par cet éminent maître, dans la science qu'il professe, à sa générosité, à ses précieux conseils, que je dois la joie d'avoir approfondi les connaissances de la nature, auxquelles mon père, dès mon tout tendre jeune âge, m'avait initié. Qu'il soit assuré des profonds sentiments d'attachement que je lui conserve.

A M. le Professeur Agrégé GIROUX qui a accepté de faire partie de mon jury de thèse, j'adresse mes sincères remerciements. J'aurai toujours présent à la mémoire les leçons et les conseils qu'en ami il ne cessa de me donner et dont je garde les meilleurs souvenirs.

En quittant la Faculté de Pharmacie de Montpellier, je tiens à associer tous mes Maîtres dans un même sentiment de profonde reconnaissance.

INTRODUCTION

Les résultats mentionnés dans le présent travail se rapportent à l'étude de l'immunité antituberculeuse du cobaye et du lapin.

Depuis la découverte de l'agent spécifique de la tuberculose en 1882 par R. KOCH, nombreux sont les essais effectués en vue d'obtenir la vaccination de l'homme et des animaux contre la tuberculose.

Bacilles tuberculeux morts ou vivants et d'origines diverses, produits sécrétés par ces microbes, extraits de leurs constituants, ont été diversement utilisés.

Les mémoires relatant les nombreuses expérimentations entreprises à cet effet sont longuement analysés dans le remarquable traité de A. CALMETTE sur « L'infection bacillaire et la tuberculose », dont une édition dernière, mise à jour par A. BOQUET et L. NÈGRE, vient de paraître (1936).

Mlle J. PENN (1936) a donné, de son côté, un résumé des principaux faits acquis sur ce sujet dans son mémoire intitulé « Contribution à l'étude de l'immunité antituberculeuse ». La thèse récente de F. MASSALOUX (1937), effectuée, de même que le travail de Mlle PENN, au laboratoire de microbiologie de la Faculté de Pharmacie de Montpellier, fait état des dernières publications se référant à la même question.

Dans ces conditions, je ne crois pas devoir relater ici à nouveau les nombreux travaux se rapportant à l'immunité antituberculeuse, les indications bibliographiques détaillées s'y référant étant mentionnées dans les précédents mémoires.

M'étant uniquement proposé d'étudier quelques-unes des réactions biologiques résultant chez les lapins et les cobayes de l'introduction dans leurs organismes par voie parentérale de bacilles tuberculeux morts ou vivants, soit préventivement, soit curativement, j'indiquerai simplement en ce moment les principales données de la littérature ayant trait à mon genre de recherches.

Deux points ont dominé mon expérimentation : 1^o les effets préventif et curatif des bacilles de Koch morts, injectés à l'animal, sur l'évolution de la tuberculose-maladie ; 2^o l'action préventive de bacilles tuberculeux vivants peu virulents, sur cette même maladie.

Dans les deux cas, les bacilles qui ont servi à mes expériences étaient constitués par les bacilles tuberculeux, type humain, isolés et maintenus par culture appropriée au « stade jeune » de HOLLANDE. Ceux-ci provenaient de la souche dite « tuberculose homogène » de S. ARLOING.

Dans le premier cas, les bacilles tués par l'iode ioduré, dégraissés par l'acétone, étaient émulsionnés dans l'huile d'olive ; dans le second cas, les mêmes bacilles vivants étaient émulsionnés soit dans le liquide physiologique, soit dans l'huile d'olive additionnée d'une très petite quantité de lanoline anhydre et de glucose.

Les premiers essais de vaccination de l'animal contre la tuberculose au moyen de bacilles tuberculeux morts, dégraissés ou non, paraissent remonter à STRAUS (1891). DEMBINSKI (1903) a déterminé la dose mortelle pour le lapin des bacilles tués par la chaleur ; VAUDREMER y a reconnu la présence d'une endotoxine.

CALMETTE et BRETON (1907), CALMETTE et GUÉRIN (1914) ont remarqué que des bacilles tués à 60° ou 100° ingérés par des cobayes ou injectés dans les veines des bovidés, retardaient l'évolution de la maladie. Après l'inoculation d'épreuve, la tuberculose qui, chez les témoins, présentait une forme aiguë, évoluait chez les animaux vaccinés, sous une forme chronique, aboutissant néanmoins à la mort. PÉTROFF (1923) enregistre de semblables effets chez le lapin ayant reçu, préventivement à l'inoculation, des bacilles tués dans la cavité péritonéale.

MARAGLIANO (1933), GISMONDI (1934) concluent à l'acquisition certaine d'une immunité antituberculeuse chez les animaux injectés de bacilles de Koch tués.

Les bacilles tuberculeux diversement traités : eau de Javel selon CALMETTE et BRETON (1907), iode selon VALLÉE (1908), urée ou fluorure de sodium avec RAPPIN (1901-1909), filtrat de culture d'*Aspergillus fumigatus* avec VAUDREMER (1926-1930), etc., ou dégraissés par l'alcool éthylique à 100°, l'éther sulfurique, le xylol (CANTACUZÈNE, 1905 ; L. MARTIN et A. VAUDREMER, 1906 ; CALMETTE, GUÉRIN et BRETON, 1907 ; VALLÉE, 1909, etc.), par l'acétone, l'alcool méthylique (NÈGRE et BOQUET, 1932), sont considérés par les uns comme ne déterminant pas ou peu de pouvoir immunisant, par d'autres (VAUDREMER,

1926-1932) comme ayant une activité efficace. M. MACHEBOEUF et J. DIERYCH (1936-1937) ont récemment obtenu des résultats favorables chez le lapin immunisé par voie intraveineuse au moyen de bacilles dégraissés.

Les bacilles tuberculeux tués et mélangés à l'huile de vaseline (TODOROFF, 1927 ; THOMSON, 1932 ; HAGAN et LÉVINE, 1932) ; à la paraffine fondue (COULAUD, 1932 ; SAENZ, 1936 ; RIST, 1937) ; aux huiles végétales d'olive ou d'arachide (LIGNIÈRES, 1906 ; TODA, 1928 ; ISABOLINSKY et GITOWICH, 1928), à la lanoline (E. et M.-T. LAGRANGE, 1935) auraient la propriété de déterminer une immunité assez forte contre l'évolution bacillaire chez le cobaye et le lapin et de faire naître l'allergie chez l'animal, tout comme le bacille tuberculeux vivant ; cette action serait toutefois plus grande avec les huiles minérales et la paraffine qu'avec les huiles végétales (SAENZ, 1936) ; la sensibilité de l'animal à la tuberculine durerait très longtemps, mais sa résistance à l'inoculation d'épreuve serait surtout marquée au début de l'apparition de l'allergie (COULAUD, 1936) ; le jaune d'œuf, la lanoline additionnée à l'huile d'olive seraient sans effet sur l'apparition et le degré d'intensité des réactions allergiques provoquées (SAENZ).

Ce dernier auteur (1937), résumant ses observations sur l'action des bacilles tuberculeux morts enrobés d'huile végétale (olive, arachide) ou d'huile minérale (h. vaseline), indique que ces bacilles exaltent les réactions allergiques, que de tels bacilles injectés aux cobayes neufs établissent un retard dans la dispersion des bacilles virulents, inoculés ultérieurement, surtout si la dose de ces derniers est faible. SAENZ pense « qu'à de semblables exaltations de l'allergie ne répondent point de parallèles progressions dans l'immunité. »

Nombreux sont aussi les essais d'immunisation de l'animal effectués avec les bacilles tuberculeux vivants d'origines diverses, généralement peu virulents ou avirulents. L. PEARSON et S.H. GILLILAND (1900), BEHRING (1902), THOMASSON (1903), S. ARLOING (1906), LAGRIFOUL (1907), KLUMMER (1908), etc., utilisent ainsi des bacilles humains desséchés ou non pour vacciner les bovidés. VALLÉE se sert pour les mêmes animaux de bacilles équins (1909) émulsionnés dans l'huile de vaseline mélangée à du talc, ou de bacilles bovins (1924) peu virulents.

FRIEDMANN (1903) a employé, comme vaccin vivant chez les animaux et chez l'homme, un bacille tuberculeux isolé de lésions rencontrées chez une tortue (1).

(1) SAENZ (1931) a indiqué que ce vaccin était sans action.

FADYEASS, SHEATHER, EDWARDS et MINETT (1913) ont utilisé des bacilles aviaires chez les bovidés.

Dans certains cas, les auteurs ont cherché à amoindrir la virulence des bacilles de Koch, comme vaccin vivant, en les mettant en contact, durant un temps plus ou moins prolongé, avec divers produits chimiques. Parmi eux, E. LÉVY (1903), Ed. HAWTON (1909), ont eu recours à la glycérine ; L. STEFFEN (1910) au galactose ; M. RABINOWITCH (1912) au formol ; Mlle J. PENN (1928, 1936), Mlle FERRIEU (1931) au trioxyméthylène ; SHIGA (1917) et SELTER (1922) à l'érythrosine ; Mlle G. CRÉMIEUX (1930), Mlle M. MATHIEU (1931), au bleu de Nil ; BISCEGLIE (1926) aux émanations du radium.

FERRAN (1913) a pensé réaliser, avec sa bactérie *a*, une forme jeune non acido-résistante du bacille de Koch, apte à être utilisée comme vaccin. ARNNA, AOYONA et OHNAWA (1927) auraient obtenu en présence de saponine et de lipase un bacille tuberculeux non acido-résistant avirulent qui, injecté à l'homme, aurait donné, en tant que vaccin antituberculeux, des résultats favorables.

AUCLAIR (1930) a utilisé l'action des diastases et autres substances (lipides ?) contenues dans le pancréas de la poule sur les bacilles de Koch vivants ou tués ; l'action de ces produits aurait permis d'obtenir un vaccin antituberculeux actif chez le cobaye et chez l'homme.

Selon CALMETTE (1908-1921), et ses collaborateurs dont GUÉRIN, seul les bacilles tuberculeux vivants (1) peuvent déterminer une immunité antituberculeuse suffisante pour préserver les animaux de la *tuberculose-maladie*.

Toutefois, il importe à cet effet d'utiliser un bacille vivant et avirulent. Le bacille désigné B. C. G. remplit ces conditions. C'est un bacille bovin qui a perdu sa virulence à la suite de cultures successives et nombreuses effectuées sur pomme de terre glycinée additionnée d'une petite quantité de bile de bœuf.

Ce bacille, injecté préventivement à l'animal (cobaye, lapin), ne détermine que des lésions passagères et n'est point nocif pour lui ; l'animal ainsi traité est « prému », c'est-à-dire qu'il résiste mieux à l'inoculation d'épreuve que les animaux vaccinés. Le B. C. G. est surtout actif vis-à-vis des bovidés et de l'homme.

(1) MARAGLIANO (1933) ne partage pas cette opinion et accorde une grande valeur vaccinante aux bacilles morts.

Le cobaye et le lapin prémunis par le B. C. G. font néanmoins, après l'inoculation d'épreuve, une tuberculose mortelle, mais l'évolution de celle-ci est modifiée et ralentie.

Chez l'homme, selon J. PARAF et BOISSONET (1937), « on peut dire, d'une façon générale, que si le B. C. G. met à l'abri d'une infection accidentelle par petites doses ou doses moyennes, il ne préserve que *d'une façon inconstante contre une contamination massive et répétée comme le réalise la contamination maternelle ou paternelle* ».

Les mêmes auteurs pensent que les enfants vraiment résistants à l'infection tuberculeuse sont ceux qui, prémunis au B. C. G., ont pu contracter « ultérieurement » une infection bacillaire virulente minime.

Ajoutons que récemment, les « cultures lisses » du bacille de Koch — cultures qui sont surtout formées par le « stade jeune » du bacille tuberculeux ainsi qu'a pu le contrôler M. le professeur HOLLANDE, — se sont montrées non seulement non pathogènes pour le lapin et le cobaye, mais encore, immunisantes en partie pour ces animaux ; l'immunité ainsi acquise ne serait toutefois que transitoire (J. VALTIS et A. BONNEFOI, 1933 ; A. SAENZ et L. COSTIL, 1934 ; L. NÈGRE et J. BRETEY, 1935-1936 ; K. BIRKHANG, 1935 ; A. SAENZ, L. COSTIL et M. SADETTIN, 1935 ; P.-F. ARMAND-DELILLE et Mlle BLOCH F. 1936).

C'est en admettant le bien fondé des remarques qui précèdent que nous avons cherché, au cours de notre expérimentation, à renforcer les réactions d'immunité de nos animaux d'expérience, soit en les vaccinant préventivement et curativement par « les stades jeunes » du bacille tuberculeux morts, soit en les prémunissant par les mêmes « stades jeunes » vivants de ce bacille.

Le présent travail se réfère, surtout, à l'étude des réactions des animaux au cours de nos essais d'immunisation.

I. — MÉTHODES GÉNÉRALES ET PRÉPARATIONS DES VACCINS.

1° Origine, nature et culture du germe.

(*Bacille de Koch, stade jeune, type humain.*)

Nous avons utilisé comme germe tuberculeux, l'élément isolé sous le nom de « stade jeune (1) » par A.-Ch. HOLLANDE et Mme G. HOLLANDE (1932), au cours de leur étude sur le cycle de *Mycobacterium tuberculosis*, Koch.

Ce germe dérivait de la culture homogène du bacille de Koch, type humain, obtenue jadis par ARLOING.

Les microbes étaient cultivés sur un milieu solide formé de :

Glucose	2 gr.
Peptone	2 gr.
Glycérine	10 gr.
Gélose	3 gr. 60
Eau de source	200 cc.

(1) Le stade jeune du bacille tuberculeux est constitué par un élément microbien filamenteux, riche en protoplasme peu acidorésistant, ne comprenant généralement qu'un ou deux appareils nucléosomiens par individu. Chaque appareil nucléosomien est formé de quelques nucléosomes et d'un paranucléosome primaire. L'ensemble des appareils nucléosomiens forme le nucléome, c'est-à-dire l'organisme nucléaire du microbe. De tels germes, selon A.-Ch. HOLLANDE, existent nombreux dans les « cultures lisses ».

Indications fournies d'après la nomenclature de A.-Ch. HOLLANDE, Cf. *Archives de Zoologie expérimentale et générale (Protistologica)*, t. LXXII, t. 79, p. 317, 1937.

La stérilisation était obtenue par un séjour de 20 minutes à l'autoclave à 120°.

Sur ce milieu, le bacille de Koch se développe rapidement à 37° ; en 24-48 heures, sa culture est très abondante. L'aspect de cette culture rappelle le glacis d'une culture du bacille d'Eberth, c'est-à-dire d'une « culture lisse ».

Repiqué tous les deux jours, l'élément conserve, à 37°, sa structure cytologique de « forme jeune ».

Un des caractères de ce microbe est de s'émulsionner très facilement dans l'eau physiologique. C'est lui qui, à la dose de 40 millions par centimètre cube, sert d'antigène dans la réaction de Hollande pour la recherche des agglutinines. (A.-Ch. HOLLANDE et Mlle J. PENN, 1933.)

A ce stade de forme jeune, le microbe s'émulsionne également avec grande facilité dans l'huile d'olive.

Les émulsions qu'il fournit en liquide physiologique ou dans l'huile se maintiennent très longtemps ; la stérilisation à l'autoclave à 120° ne modifie pas la suspension.

Le microbe, même à dose élevée, ne détermine pas de lésions viscérales chez le cobaye, en injection sous-cutanée ; il en est de même chez le lapin après injection intraveineuse. Parfois, lorsque le nombre des microbes, morts ou vivants, dépasse 500 millions par centimètre cube de liquide, on observe, au point de l'injection, une légère caséification.

2° Préparation des vaccins.

Les vaccins que nous avons préparés étaient effectués en milieu aqueux ou en milieu huileux. Nous avons utilisé séparément des vaccins formés de bacilles vivants et de bacilles morts.

Nous avons toujours vérifié, cytologiquement, que les bacilles employés fussent constitués par les « formes jeunes » du *Mycobacterium tuberculosis*.

A) VACCIN VIVANT.

Les bacilles servant à la préparation de ces émulsions provenaient des cultures faites à 37° sur Sabouraud glyciné et glucosé ; elles étaient âgées au maximum de 48 heures. Il est

indispensable que les bacilles devant servir à la préparation des vaccins proviennent d'une culture ayant été, au préalable, repiquée 8 à 10 fois tous les deux jours.

a) Vaccin vivant en milieu aqueux.

Le vaccin vivant, mis en émulsion aqueuse, renfermait 500 millions ou un milliard de bacilles par centimètre cube ; le vecteur employé était le liquide physiologique comprenant 9 grammes de chlorure de sodium pour 1.000 cc. d'eau distillée.

L'émulsion microbienne était obtenue en déposant, selon la technique habituelle, contre les parois du tube à essai, à peu de distance du liquide, de petits paquets successifs d'éléments microbiens prélevés à la surface de la culture. Par un mouvement de rotation du tube, imprimé au moyen des deux mains, l'émulsion s'effectuait régulièrement.

La numération des microbes a été établie à l'hématimètre d'après la méthode au bleu de Nil de A.-Ch. HOLLANDE et Mlle G. CRÉMIEUX (1928), ou par titrage au néphélomètre de HEL-LIGE (cf. thèse MASSALOUX; 1937), en utilisant un test préalablement titré par la méthode au bleu de Nil.

b) Vaccin vivant en milieu huileux.

Nous avons dit que l'émulsion des bacilles considérés s'obtient aussi facilement en milieu huileux qu'en milieu aqueux. Comme dans le cas précédent, l'indice néphélométrique permet indirectement d'obtenir la numération des microbes par centimètre cube. Cet indice est le même que celui fournit par l'émulsion aqueuse, compte tenu de la couleur de l'huile employée.

La composition du milieu huileux est la suivante :

Huile d'olive pure, lavée à l'alcool	100 gr.
Lanoline anhydre	1 gr.
Glucose (préalablement émulsionné dans la lanoline)	0 gr. 01

Le milieu huileux devant servir à l'émulsion microbienne doit être réparti en ampoules fermées et stérilisé à l'autoclave à 120° durant 30 minutes. Avant l'emploi, le porter à 37° durant une heure.

B) VACCIN MORT.

Le vaccin mort ayant servi à mes expérimentations était, à l'instar du vaccin vivant, constitué par les mêmes germes âgés de 48 heures, cultivés sur le milieu de Sabouraud glucosé-glycériné, précédemment décrit. Il a été utilisé des bacilles en suspension dans le liquide physiologique ou dans l'huile d'olive lanoline-glucosée. Ces vaccins renfermaient 100 à 500 millions de bacilles par centimètre cube suivant les cas.

a) *Obtention du vaccin mort en milieu huileux.*

Des cultures à 37° sur gélose Sabouraud glucosée et glycinée, âgées de 48 heures et repiquées au préalable depuis 10 jours toutes les 48 heures, sont nécessaires à la préparation.

On procède comme suit. On effectue tout d'abord une émulsion des microbes de ce vaccin dans l'eau physiologique stérile (NaCl 9 gr. pour H²O 1.000 cc.). Par numération et néphélométrie, on établit le titre de cette émulsion; on le ramène à 500 millions de B. K. par centimètre cube.

Puis on prépare les solutions suivantes et les stérilise à l'autoclave :

1°	I	2 gr.
	IK	4 gr.
	H ² O dist.	100 cc.
2°	Hyposulfite de soude ...	5 gr.
	Eau distillée	100 cc.
3°	Trioxyméthylène	10 gr.
	Sol. aq. sulfite de Na	
	à 5 %	6 cc.
	Eau distillée	100 cc.
Chauffer à dissolution; filtrer.		

A 100 cc. d'émulsion microbienne, on ajoute 4 cc. de la solution iodée; on laisse en contact 1 heure. L'excès d'iode est ensuite neutralisé (q. s. jusqu'à décoloration) par l'addition de la solution d'hyposulfite de soude à 5 p. 100.

On y verse alors la solution de trioxyméthylène-sulfite de soude (sulfo-formol) dans la proportion de 1 cc. pour 10 cc. d'émulsion (1).

Après 1 heure 30 de contact, on procède à la centrifugation qui doit s'effectuer en tubes stériles et jaugés. A cet effet, on prélève l'émulsion à la pipette à boules et la transvase dans les tubes préparés. On centrifuge $3/4$ d'heure à 1 heure ; on décante le liquide surnageant. Le culot de centrifugation est repris par le minimum de sérum physiologique.

On le dépose au fond d'un mortier stérile (Pyrrhex en verre dépoli) qui est ensuite recouvert de gaze stérilisée.

La dessiccation s'effectue durant 12 heures dans le vide en présence de CaCl_2 anhydre. On a eu soin de noter la quantité exacte de millions de bacilles déposés dans le mortier.

Après évaporation de l'eau, les microbes forment un très mince dépôt blanchâtre au fond du mortier. On verse alors très lentement à leur surface 125 cc. d'acétone, au moyen d'une pipette ; on rejette et renouvelle cette quantité d'acétone à 4 reprises différentes. L'acétone doit demeurer au moins 12 heures au contact des microbes desséchés. Durant ce traitement, les microbes, s'ils ont bien été desséchés, doivent demeurer adhérents aux parois du verre. Après le rejet final de l'acétone, le mortier recouvert de gaze hydrophile stérile, est mis 12 à 24 heures à l'étuve à 37° .

A partir de ce moment, on procède au broyage des bacilles. On opère à cet effet dans une cage vitrée étanche, renfermant pilon et mortier, et où les bras seuls pénètrent par des ouvertures latérales appropriées garnies de manches en étoffe cirée et fermées sur les bras au moyen de lanières.

Un orifice circulaire aménagé dans la glace supérieure, recouvert d'une plaque de verre durant le broyage, permettra l'introduction dans la cage des pipettes nécessaires aux opérations ultérieures.

L'aseptie de la cage a été obtenue préalablement par les vapeurs de formol.

Le broyage des microbes se fait en présence de NaCl cristallisé et stérilisé au four Pasteur.

Pour 100 cc. d'émulsion huileuse à obtenir, on verse dans le mortier 0 gr. 30 de NaCl conservé en tube de verre bouché au coton et stérilisés.

Le broyage dure une demi-heure ; il doit être effectué lentement et avec précaution. Nous avons utilisé comme spatule, la

(1) Cf. Thèse Mlle FERRIEU, 1931, Faculté Pharmacie de Montpellier.

lame d'acier flexible du « couteau des peintres » ; celle-ci est apte à épouser la forme concave du mortier et permet ainsi de ramasser aisément la poudre fine obtenue.

Le broyage terminé, on ajoute lentement, en mélangeant avec le pilon du mortier, la quantité d'huile nécessaire introduite au moyen d'une pipette, par l'ouverture supérieure de la cage aménagée à cet effet.

L'émulsion obtenue, on transvase immédiatement, au moyen d'une pipette à boule stérile, le liquide trouble dans les Becher où ont été déposées au préalable les ampoules stérilisées de 1 à 1 demi-centimètre cube. On procède sans tarder au remplissage des ampoules à la pompe à vide, et à leurs fermetures.

Les ampoules ainsi remplies sont tyndallisées en les portant successivement à 58-60° le premier jour durant 3 heures, le 2^e jour durant 2 h. 30, le 3^e jour durant 2 heures, les 4^e et 5^e jours durant une heure.

b) Obtention du vaccin en milieu aqueux.

La technique de préparation de ce vaccin est la même que celle qui vient d'être indiquée pour le vaccin huileux. Toutefois, pour le broyage des microbes, on utilisera la dose de 0 gr. 90 de NaCl pour 100 cc. d'émulsion aqueuse.

Les titres des vaccins employés, aussi bien aqueux que huileux, ont été de 100 et 500 millions de B. K. par centimètre cube.

II. — EXPÉRIMENTATION.

Notre expérimentation a porté simultanément sur des lapins et des cobayes.

Nous nous sommes proposé d'étudier :

1^o l'action préventive et curative de bacilles tuberculeux morts, lixiviés par l'acétone et broyés au contact du chlorure de sodium. Ces bacilles étaient émulsionnés soit dans le liquide physiologique, comme il a été dit plus haut, soit dans l'huile d'olive-lanoline-glucose ; 2^o l'action préventive des mêmes bacilles de Koch « stade jeune » vivants, mis également en suspension dans l'eau physiologique ou dans le mélange huileux précédent.

A. — Disposition des séries de lapins.

Sept séries de lapins ont été établies. Un grand nombre d'animaux en expérience moururent à la suite d'une épidémie ayant sévi dans nos élevages.

1^{re} SÉRIE.

La première série comprend les lapins témoins, c'est-à-dire ceux uniquement inoculés par le bacille tuberculeux virulent. Ce sont les lapins N^o 1 et 2, 1' et 2'. Ils reçurent en injection intraveineuse (veine de l'oreille) 100.000 bacilles bovins, souche Vallée (1). Les lapins N^o 1' et 2' succombèrent durant le premier mois qui suivit l'inoculation.

(1) Cette souche primitivement virulente et provenant de l'Institut Pasteur de Paris, s'est montrée, comme nous le verrons dans la suite, peu virulente. Elle avait été conservée par repiquages successifs effectués tous les mois au laboratoire de notre Faculté, sauf durant la période des vacances (3 mois) depuis trois ans.

2^e SÉRIE.

Quatre lapins, inoculés comme les témoins, furent traités curativement par le vaccin mort huileux. Un seul lapin, l'animal désigné ici sous le n^o 3, survécut.

3^e SÉRIE.

Les quatre lapins de cette série moururent du 10^e au 25^e jour après l'inoculation. Ils ne purent être remplacés. Ils devaient être traités curativement par le vaccin aqueux mort.

Les séries 4, 5 et 6 furent traitées préventivement et curativement par le vaccin mort, mis en milieu huileux. Le nombre des décès fut moindre ici que précédemment.

4^e SÉRIE.

Deux lapins survécurent ; ce sont les lapins désignés dans ce travail sous les numéros 4 et 5. Ces lapins reçurent préventivement une dose élevée de microbes (2 milliards 300 millions) ; ils reçurent en plus curativement un nombre variable d'injections sous-cutanées renfermant chacune 25 millions de microbes.

5^e SÉRIE.

Deux lapins survécurent ; ce sont les animaux désignés dans ce travail sous les numéros 6 et 7. Ils reçurent préventivement 800 millions de B. K. et furent traités curativement par des injections de 100 millions de bacilles.

6^e SÉRIE.

Deux lapins demeurèrent vivants dans cette série ; ce sont les numéros 8 et 9. Préventivement, ils reçurent comme les précédents 800 millions de microbes ; curativement, les injections furent de 50 millions de microbes.

7^e SÉRIE.

La 7^e série comprenait, elle aussi, 4 lapins ; un seul survécut, le N^o 10 ; les trois autres moururent durant les 15 premiers jours après l'inoculation.

Le lapin N^o 10 reçut préventivement 800 millions de bacilles mis en suspension dans l'eau physiologique (vaccin aqueux). Le traitement curatif comporta des séries d'injections comprenant chacune 50 millions de bacilles du même vaccin.

Il ne fut pas établi de séries de lapins traités par les bacilles vivants mis en milieux aqueux ou huileux, contrairement à ce qui fut fait pour les cobayes.

Le présent exposé montre que sur 28 lapins mis en expérimentation, il n'en survécut que 10. Malgré la mort de ce grand nombre d'animaux, dont les décès se produisirent heureusement durant le premier mois de l'expérimentation, les dix lapins restés vivants me permirent de faire un certain nombre de constatations utiles. Je les exposerai successivement en étudiant en détail l'évolution de chacun de ces animaux.

ÉTUDE DES SÉRIES

1^{re} SÉRIE.

(Lapins témoins)

Les deux lapins N^o 1 et 2 ont survécu, les témoins 1' et 2' sont morts quelques jours après l'inoculation.

L'inoculation a été effectuée le 24 janvier par voie intraveineuse (veine marginale de l'oreille) ; les animaux ont reçu chacun 100.000 bacilles bovins, souche Vallée, numérés à l'hématimètre (méthode au bleu de Nil de A.-Ch. HOLLANDE et G. CRÉMIEUX.)

Dans la suite, les animaux ont été pesés régulièrement tous les 15 jours afin d'établir le pourcentage de variation de poids. A chaque pesée, on procédait à une prise de sang afin d'établir à cette période le taux des agglutinines du sérum. Nous avons pu ainsi tracer deux courbes différentes enregistrant simultanément les variations de poids et d'agglutinines. Ces documents, additionnés à ceux fournis par l'autopsie des animaux, nous ont permis d'établir le comportement des animaux au cours de l'évolution de la maladie. L'analyse des courbes des animaux témoins et des animaux traités, semblablement établies, ont fourni quelques données sur la résistance des sujets mis en expérimentation.

J'ai reproduit ici, à titre d'indication, sur un même graphique (figure I), les courbes de variation de poids et des agglutinines du lapin N^o 1. En ordonnée sont représentées les teneurs du sang en agglutinine ainsi que les variations du poids de l'animal. En abscisse sont portées les dates des examens du sang et des pesées de l'animal (pl. I).

Les courbes ainsi tracées nous apprennent que le lapin N^o 1 a maigri dès l'inoculation des bacilles souche Vallée et que la chute due à cette inoculation a atteint 11,3 pour cent du poids initial de l'animal. Cette chute a été suivie d'une reprise du poids qui a permis, après une durée de 16 jours, d'obtenir non

seulement le retour au poids initial (2 kgs 650), mais encore une légère augmentation de 4,6 pour cent par rapport à celui-ci

Une rapide et nouvelle chute apparaît bientôt ; elle dure 14 jours. A partir de cette époque (11 mars), le poids de l'animal demeure relativement stationnaire ; il en est ainsi durant 85 jours. A cet état d'équilibre fait suite une dernière chute de poids assez rapide qui dure jusqu'à la mort de l'animal. Celui-ci a ainsi vécu 138 jours après l'inoculation. La perte de son poids (2 kgs 400) est alors de 9,1 pour cent par rapport au poids initial.

En inscrivant successivement les nombres qui représentent les variations de poids de l'animal et en faisant surmonter ceux-ci des signes + ou — suivant qu'il y a eu gain ou perte de poids pendant la période indiquée par le nombre correspondant, ou

encore des signes — lorsqu'il y a eu équilibre du poids pendant un temps donné, on se rend compte aisément de l'évolution du poids de l'animal durant la période de vie utile qui a suivi l'inoculation.

Pour le lapin N° 1, la formule de variation de poids, durant sa vie utile, s'inscrit ainsi :

$$\begin{array}{ccccccc} & & & + & + & + & \\ - & - & - & - & - & - & - \\ \text{Vp} = 9 + 16 + 14 + 34 + 31 + 20 + 14 = 138 \text{ jours.} \end{array}$$

Ici, les signes + et — placés au-dessus des chiffres 20 et 31

indiquent une légère augmentation ou une légère diminution de poids pendant une période d'équilibre plus ou moins variable.

Si l'on étudie sur la figure 1, la courbe de variation du taux des agglutinines, on voit qu'elle oscille peu. Les taux varient entre 1/10 et 1/30 ; le maximum 1/30 a été obtenu environ deux mois et demi après l'inoculation ; il y a une légère chute des agglutinines avant la mort de l'animal.

L'examen des organes à l'autopsie révèle que les lésions sont peu prononcées. Les poumons sont néanmoins hypertrophiés, mais ne présentent qu'un très petit nombre de granulations grises, rarement caséuses en leurs centres, d'ailleurs éparses et surtout localisées aux lobes inférieurs.

La rate et les reins ne sont pas hypertrophiés. Ces organes ne présentent aucune lésion caséuse à leur surface, contrairement à ce qui a lieu habituellement, dans les mêmes conditions, avec la souche Vallée de virulence normale.

De ces observations, il s'ensuit que la virulence du microbe

qui a servi à notre inoculation est, comme nous l'avons dit page 23, très faible (1).

Le lapin témoin N° 2 a présenté des courbes de poids et d'agglutinines similaires à celles du lapin N° 1. Toutefois, la chute de poids a été beaucoup plus rapide. On note en effet, qu'après l'inoculation la perte du poids est de 14,2 pour cent pour cet animal qui pesait 3 kgs 380 ; à la suite de la reprise du poids (3 kgs 260 et 3 kgs 330), on constate encore une différence, en perte, oscillant entre 3,5 et 1,4 pour cent. Après une stabilisation de 38 jours, le poids chute à nouveau durant la période de 30 jours qui précède la mort de l'animal. En dernier lieu, la perte vis-à-vis du poids initial est alors de 19,5 pour cent, le poids terminal étant 2 kgs 720.

Le taux d'agglutination du lapin N° 2 n'a pas dépassé 1/20 ; la courbe des agglutinines est assez comparable à celle du lapin témoin N° 1. La vie utile de cet animal (N° 2) a été de 101 jours. Sa formule de variation de poids est :

$$Vp = \overset{-}{17} + \overset{+}{16} + \overset{+}{14} + \overset{-}{24} + \overset{-}{30} = 101 \text{ jours.}$$

Il est à noter que les courbes de poids des lapins, et plus particulièrement du lapin N° 1, ont présenté les mêmes caractéristiques que celles des lapins inoculés antérieurement, dans le service de microbiologie de notre Faculté, avec la même souche Vallée lorsque celle-ci était de virulence normale. Ces dernières se sont en effet traduites par une chute de poids, plus importante il est vrai que chez nos animaux, dès l'inoculation ; cette chute a été suivie d'une reprise plus ou moins accentuée ; on notait ensuite un état d'équilibre assez court, se terminant par une chute rapide, ou bien des chutes de poids successives disposées en cascade, aboutissant, comme dans le cas précédent, à la mort de l'animal inoculé.

Malgré la virulence très diminuée du microbe bovin dont nous nous sommes servi, les données fournies par nos deux lapins témoins nous permettront des comparaisons utiles vis-à-vis des résultats que nous avons observés chez les animaux traités par nos divers vaccins ; nous allons maintenant les mentionner.

(1) A la dose injectée (100.000 B. K. bovins par voie I.-V.), d'après les observations recueillies au laboratoire, la souche Vallée dont nous nous sommes servi avait déterminé chez les lapins, expérimentés trois ans auparavant, des lésions ulcéro-caséuses pulmonaires et rénales très importantes, et cela chez des lapins de même race (race grise) et de même poids. Le bacille bovin, bien qu'assez fréquemment repiqué, a donc subi, depuis cette période, une diminution très notable de sa virulence.

2^e ET 3^e SÉRIES.

(Traitement curatif par le vaccin mort aqueux ou huileux.)

Des huit lapins inoculés constituant les 2^e et 3^e séries, seul le lapin N^o 3 (traitement curatif, vaccin huileux) a survécu.

Le lapin N^o 3 a été inoculé, en même temps que les témoins N^o 1 et 2, avec 100.000 B. K. bovins ; il a reçu, le jour même de l'inoculation, une injection sous-cutanée de 50 millions de bacilles morts traités par l'acétone, broyés et émulsionnés dans l'huile d'olive-lanoline (vaccin huileux, voir p. 20).

L'animal a reçu tous les 15 jours une semblable injection sous-cutanée, soit 6 injections en tout, représentant 300 millions de B. K.

Inoculé le 24 février, il est mort le 5 juin suivant, à la suite d'une infection généralisée due à un chancre primitif de l'oreille.

A l'autopsie, on note des poumons légèrement hypertrophiés, sans lésions caséuses apparentes ; on constate une pleurésie purulente provoquée par un bacille à Gram positif, non identifié ; reins légèrement hypertrophiés ; rate normale.

La variation de poids a été :

$$Vp. = \overset{-}{47} + \overset{+}{22} + \overset{-}{31} = 100 \text{ jours.}$$

soit une chute de poids continue durant 47 jours atteignant 27 pour cent du poids initial (3 kgs 400), suivie d'une reprise de poids (2 kgs 970) durant 22 jours, qui n'atteignit pas le poids initial (perte de 12,6 pour 100). Une deuxième chute de poids s'étendant sur 31 jours aboutit à la mort de l'animal. Celui-ci pesait alors 2 kgs 500, soit 26,4 pour 100 de perte par rapport au poids initial (fig. II, pl. I).

Le taux de l'agglutination n'a pas dépassé 1/40, chiffre atteint à la suite de la reprise du poids.

L'infection intercurrente dont cet animal a été l'objet et qui a déterminé sa mort ne permet pas de juger exactement l'action du traitement. Toutefois, on constate que la chute du poids au début a duré 47 jours au lieu de 17 et 9 jours chez les témoins N^o 1 et 2 ; de plus, elle a atteint un taux beaucoup plus grand que chez ces derniers, à savoir 27 pour 100 au lieu de 14,2 et 11,3 pour 100.

Il semble ainsi qu'une action nocive, déterminée par le vaccin, se surajoute à la toxicité propre aux bacilles bovins Vallée inoculés, et peut-être aussi en augmente l'intensité.

4^e, 5^e ET 6^e SÉRIES.

(Traitement préventif et curatif, par vaccin mort en milieu huileux)

Le traitement préventif et curatif des lapins a été effectué au moyen de microbes morts conservés en milieux huileux ou aqueux.

Le traitement des lapins N^o 4 et 5 (quatrième série), N^o 6 et 7 (cinquième série), N^o 8 et 9 (sixième série), a consisté uniquement en injections sous-cutanées de vaccin huileux.

4^e SÉRIE.

Les lapins N^o 4 et 5, dont les poids initiaux étaient 1 kg. 900 et 1 kg 980, ont reçu, comme traitement préventif tous les 15 jours, en injections sous-cutanées, successivement, aux dates respectives 23 novembre, 7 et 21 décembre, 4 janvier, les doses de 300, 500, 500 millions, 1 milliard de B. K., soit au total 2 milliards 300 millions de B. K. Ils ont été inoculés le 23 janvier, soit 19 jours après la dernière injection, avec 100.000 bacilles parallèlement aux témoins 1 et 2, puis laissés un mois en repos.

A partir de cette période, ils ont reçu, tous les 20 jours, une injection sous-cutanée de 25 millions de bacilles tués mis en milieu huileux.

De telles injections ont été ainsi pratiquées pour le lapin N^o 5, les 26 février, 17 mars, 4 et 24 avril, 14 mai et 2 juin. L'animal a été sacrifié et autopsié le 22 juin (poids final : 2 kgs 250).

Le lapin N^o 4 est mort le 26 février, des suites d'une morsure antérieure ayant déterminé la paralysie des pattes postérieures. Son poids initial était 1 kg 900, son poids terminal fut 2 kgs. A l'autopsie, les poumons, rate et reins ne présentaient aucune lésion bacillaire.

L'autopsie du lapin N^o 5 n'a révélé aucune lésion des viscères, seuls les poumons étaient légèrement hypertrophiés.

Pendant le traitement préventif, le poids des lapins N^o 4 et 5 a constamment augmenté ; il a atteint respectivement 24,2 et 21,7 pour cent d'augmentation de poids chez ces lapins en 59 jours. Aux doses employées, le vaccin ne s'est pas montré toxique.

Dès l'inoculation (100.000 B.K. Vallée intraveineux), il y a eu chute du poids ; celle-ci a duré 15 jours pour le lapin N^o 5 et a été de 6 pour 100.

Le lapin N° 4 est mort des suites de son accident sans reprise de poids.

Chez le lapin N° 5, l'expérimentation a pu être poursuivie 118 jours après l'inoculation, et a fourni des résultats intéressants.

La figure III, pl. II, représente les courbes de son poids et du taux des agglutinines de son sang. On y voit que le taux des agglutinines varie d'une manière générale parallèlement au poids de l'animal. On constate toutefois qu'il y a une chute importante des agglutinines après l'inoculation des bacilles vivants bien que peu virulents. C'est là une réaction qui s'observe à peu près constamment, comme nous le verrons dans la suite, chez les lapins préventivement traités par les vaccins.

De plus, le taux d'agglutination, qui était monté à 1/120 avant l'inoculation et était tombé à 1/40 16 jours après l'inoculation, puis à 1/20 un mois après cette dernière, n'est remonté dans la suite qu'au taux maximum de 1/50. Au moment où l'animal a été sacrifié, soit 118 jours après l'inoculation, le titre des agglutinines n'atteignait que 1/20.

Le poids qui était monté au maximum à 2 kgs 630, à la suite de la légère chute constatée après l'inoculation, n'était au moment de la mort de l'animal que 2 kgs 250, en gain néanmoins important de 13,6 pour 100 par rapport au poids initial.

Il est encore à noter que, malgré la série des injections sous-cutanées du vaccin curatif, au total 200 millions de BK, le taux des agglutinines ne s'est guère élevé (1).

Les formules de variation de poids des lapins 4 et 5 s'inscrivent ainsi, où 1 représente le moment de l'inoculation :

Pour le lapin N° 4,

$$Vp. = \frac{+}{14} + \frac{+}{47} (+ 24,2 \%) + (I) + \frac{-}{34} \text{ (mort suite accident).}$$

Pour le lapin N° 5,

$$Vp. = \frac{\frac{+}{14} + \frac{+}{25} (21,7 \%) + \frac{=}{19} (- 1 \%) + (I) + \frac{-}{18} (- 6,1 \%) }{\text{trait. Prév. 58 jours.} \quad \text{traitement}} \\ + \frac{\frac{+}{16} (32,8 \%) + \frac{-}{20} + \frac{+}{18} + \frac{+}{41} + \frac{+}{38}}{\text{curatif} = 153 \text{ jours.}} = 153 \text{ jours.}$$

(1) Chez l'animal neuf et non inoculé, le taux des agglutinines déter-

5^e SÉRIE.

Lapins N° 6 et 7.

Ces lapins ont été traités comme suit :

Traitement préventif : 200 millions de B. K. en injections sous-cutanées tous les 15 jours ; au total 800 millions de B.K..

Traitement curatif : 5 injections de 100 millions de B. K. tous les 15 jours ; au total, 900 millions de bacilles.

Les poids initiaux étaient 1 kg 900 pour le lapin N° 6, et 2 kg 120 pour le lapin N° 7.

Les poids terminaux ont été 2 kgs 200 pour ces deux lapins.

LAPIN N° 7

L'expérimentation chez le lapin N° 7 a été interrompue par suite d'un chancre de l'oreille qui a déterminé une infection générale et la mort de l'animal (pneumonie intercurrente non à B. K.). A l'autopsie de cet animal, la rate et les reins étaient normaux. Malgré l'injection d'une grande quantité de microbes (800 millions de B. K.), le traitement préventif n'a pas fait maigrir le lapin ; son poids était en effet monté à 2 kgs 790, soit 31,6 pour cent d'augmentation par rapport au poids initial avant l'inoculation d'épreuve. On constate à la suite de cette dernière, une chute de poids (2 kgs 350) ; celle-ci a été suivie d'une reprise du poids (2 kgs 725). Après une stabilisation de 23 jours, une chute nouvelle du poids aboutit à la mort du lapin.

Le taux des agglutinines a varié parallèlement au poids de l'animal. Le maximum a été 1/60 avant l'inoculation ; le taux est tombé à 1/20 après l'inoculation pour remonter à 1/50 un mois et demi après ; au moment de la mort, le taux des agglutinines était de 1/40.

La formule de variation du poids s'inscrit ainsi, où le temps du traitement curatif a duré 101 jours.

$$\text{Vp.} = \frac{+}{14} + \frac{+}{75} + (1) + \frac{-}{17} + \frac{+}{16} + \frac{-}{15} + \frac{+}{23} + \frac{-}{30}.$$

minées par les injections sous-cutanées de BK morts, cesse de s'élever au bout d'un certain temps, bien que l'on persiste à injecter le vaccin à l'animal. (Cf. Thèse J. PENN).

Ce lapin a été sacrifié 159 jours après l'inoculation.

A l'autopsie, ses poumons étaient légèrement hypertrophiés et présentaient de rares granulations grises, les reins et la rate étaient normaux.

Le poids de l'animal a augmenté de 23,1 pour cent pendant le traitement préventif ; ce lapin n'a pas présenté de chute de poids après l'inoculation d'épreuve et a continué à grossir. A son poids maximum (2 kgs 630), atteint un mois après l'inoculation, il avait gagné 38,4 pour 100 par rapport au poids initial, et cela malgré le grand nombre de bacilles vaccins injectés (800 millions). Son poids, après une oscillation de 300 gr. environ, a commencé à baisser deux mois et demi après l'inoculation (2 kgs 280) ; au moment où il a été tué, la chute continuait à s'effectuer mais avec lenteur ; son poids terminal (2 kgs 200) était encore alors au-dessus du poids initial (1 kg 900) de 15,7 pour 100.

La courbe des taux d'agglutinines a varié encore ici assez parallèlement à celle du poids. Après l'inoculation, les agglutinines de leur taux maximum 1/40, sont tombées à 1/20^e ; elles sont remontées à 1/40, deux mois et demi environ après l'inoculation. Au moment du sacrifice de l'animal, le sérum agglutinait à 1/15.

La figure IV, pl. II, représente les variations du poids et du taux d'agglutination chez le lapin N° 6, au cours de son traitement préventif et curatif par le vaccin huileux.

La formule de variation du poids est :

$$Vp. = 14 + \frac{+}{12} + \frac{+}{37} + (I) + \frac{+}{28} + \frac{-}{14} + \frac{+}{25} + \frac{-}{31} + \frac{+}{30} + \frac{-}{23} + \frac{+}{23}$$

dont 159 jours pour la durée du traitement curatif.

Il est à signaler que le traitement curatif a consisté ici en 6 injections sous-cutanées de 100 millions de B. K., effectuées tous les 15 jours. Après un repos d'un mois, la reprise du traitement curatif a comporté, jusqu'à la mort de l'animal, une série de 3 nouvelles injections sous-cutanées de 100 millions de B. K. espacées tous les 25 jours, au total 900 millions de bacilles.

6^e SÉRIE (lapins N°s 8 et 9).

Ces lapins ont subi comme les précédents un traitement préventif et curatif avec le vaccin huileux (bacilles morts), avec certaines variantes toutefois.

Le traitement préventif a consisté en 4 injections sous-cutanées de 200 millions de bacilles chacune (soit 800 millions de microbes) ; après l'inoculation intraveineuse de 100.000 bacilles bovins Vallée, il a été effectué, au point de vue curatif, tout d'abord 6 injections sous-cutanées de 50 millions de bacilles chacune, espacées tous les 25 jours (au total 300 millions) ; en second lieu, après un repos d'un mois, le traitement curatif repris, a consisté en 3 injections sous-cutanées de 50 millions chacune, effectuées comme précédemment tous les 25 jours (soit 150 millions de B. K.) ; ce qui fait en tout préventivement et curativement 1 milliard 250 millions de bacilles.

Les deux animaux ont relativement bien supporté le traitement ; ils ont été sacrifiés 159 jours après l'inoculation.

Le poids initial du lapin N° 8 était 3 kgs 060 ; son poids terminal fut 2 kgs 880, soit une perte de 5,8 pour 100.

Le poids initial du lapin N° 9 était 2 kgs 200 ; le poids terminal fut 2 kgs 180, soit une perte de 0,5 pour 100.

La courbe du taux des agglutinines a varié parallèlement à celle du poids. Il y a eu, comme précédemment, chute des agglutinines après l'inoculation d'épreuve. Avant l'inoculation, le taux maximum a été 1/40 chez les deux lapins ; après l'inoculation, il est tombé à 1/15. Sa reprise s'est effectuée très lentement, malgré les nombreuses injections sous-cutanées pratiquées. Ce n'est que deux mois et demi après l'inoculation que les taux maximum 1/40 et 1/50 ont été obtenus. Le maximum des poids (3 kgs 700, lapin 8 ; 2 kgs 620, lapin 9) a coïncidé avec le maximum des taux d'agglutination.

A l'autopsie, le lapin 8 présentait des poumons hypertrophiés, sans lésions apparentes ; reins, rate, foie étaient normaux. Il existait de la péricardite et des adhérences pleurales.

Le lapin 9 présentait des poumons normaux, non hypertrophiés, avec de très rares granulations grises à peine visibles ; reins, rate, foie, étaient normaux.

Je reproduis à la figure V, pl. II, les courbes des poids et des taux d'agglutination du lapin N° 9.

Les formules des variations de poids ont été les suivantes :

Lapin N° 8 :

$$\text{Vp.} = \overset{+}{14} + \overset{+}{23} + \overset{+}{20} + (I) + \overset{-}{17} + \overset{+}{16} + \overset{-}{55} + \overset{+}{31} + \overset{-}{27} \text{ (tué)}$$

$$\text{t. prév.} = 63 \text{ jours} \qquad \text{t. curatif} = 159 \text{ jours.}$$

Lapin N° 9 :

$$\text{Vp.} = \frac{60 (+ 10 \%) + (I) + 27 + 16 + 28 + 10 + 30 + 30 + 23 (\text{tué})}{\text{t. prév.} = 60 \text{ jours} \quad \text{t. curatif} = 159 \text{ jours.}}$$

7^e SÉRIE.

(Traitement préventif et curatif, vaccin aqueux).

LAPIN N° 10

C'est le seul animal survivant de la série.

Les traitements préventif et curatif ont été effectués, en ce cas, toujours au moyen des bacilles tués, traités par l'acétone, émulsionnés, non dans l'huile lanoline, mais dans l'eau physiologique (vaccin aqueux).

Les conditions du traitement ont été identiques à celles de la sixième série, à savoir : préventivement, 4 injections sous-cutanées de 200 millions de microbes chacune, espacées tous les 15 jours (au total 800 millions) ; curativement, 9 injections sous-cutanées de 50 millions de bacilles (= 450 millions), espacées tous les 25 jours, avec repos d'un mois entre les sixième et septième injections. Au total, l'animal a reçu 1 milliard 250 millions de B. K.

Le poids initial du lapin N° 10 était 2 kgs 170 ; son poids final fut 2 kgs 620, soit une augmentation de 21,1 pour cent. Le poids maxima (2 kgs 750, soit 26,7 pour 100 du poids initial) fut obtenu trois mois environ après le début du traitement préventif ; cette époque est située un mois après l'inoculation.

L'animal a été sacrifié 150 jours après l'inoculation d'épreuve ; celle-ci a consisté en injection intraveineuse de 100.000 bacilles bovins souche Vallée, comme chez les lapins témoins N° 1 et 2 (voir page 25) ; elle a eu lieu deux mois environ après le début du traitement préventif.

L'autopsie a montré des poumons légèrement hypertrophiés présentant de très rares et fines granulations grises. Rate, foie et reins normaux ; ces derniers non hypertrophiés.

Les courbes des poids et des taux d'agglutination du sérum de cet animal sont intéressantes à étudier.

On remarque, comme pour les cas précédents, que les deux courbes, d'une manière générale, varient dans le même sens et plus ou moins parallèlement.

Il existe toutefois une discordance au moment de l'inoculation. Alors que chez les lapins traités par le vaccin huileux, on constate assez régulièrement, à ce moment, une chute du poids, on observe ici l'absence d'une telle chute. Ceci est d'autant plus remarquable que le taux des agglutinines a notablement baissé après l'inoculation, passant de $1/120$ à $1/20$.

Une autre constatation s'impose : la remontée brusque du poids, lors de la reprise du traitement curatif, après l'arrêt du traitement pendant un mois. La figure VI, pl. III, rend compte de ces diverses variations.

En dernier lieu, remarquons encore que le taux des agglutinines, après la chute observée au moment de l'inoculation, ne s'est plus élevée dans la suite qu'à $1/60$, alors qu'il avait atteint auparavant $1/120$.

La formule de la variation du poids du lapin N° 10 est :

$$\text{Vp.} = \frac{+}{14} + \frac{+}{14} + \frac{-}{25} + \frac{+}{22} + (I) + \frac{+}{30} + \frac{-}{27} + \frac{+}{10} + \frac{-}{30} + \frac{+}{30} + \frac{+}{27} \text{ (tué)}$$

t. prév. = 63 jours. t. curatif = 154 jours.

En résumé, l'expérimentation que nous avons poursuivie chez les lapins au moyen de nos vaccins tuberculeux huileux et aqueux, préparés comme il a été dit page 20, nous permet de constater les faits suivants :

1° La virulence des bacilles bovins souche Vallée qui ont servi aux inoculations d'épreuve est faible ; elle ne s'est traduite chez les deux animaux témoins que par des lésions peu marquées (hypertrophie des poumons et présence de quelques granulations grises). Néanmoins, la mort de ces derniers s'est produite en 101 et 138 jours.

Durant l'évolution de la maladie, le poids des lapins témoins est resté inférieur au poids initial. Il existe une chute importante du poids après l'inoculation ; cette chute est suivie assez rapidement (20 à 30 jours) d'une reprise notable du poids. Après un état d'équilibre plus ou moins prononcé, la mort se manifeste.

Le taux des agglutinines qui apparaissent dans le sérum des animaux uniquement tuberculisés ne s'élève guère au-dessus de $1/30$; le taux habituel oscille entre $1/10$ et $1/20$.

2° Le lapin N° 3 traité uniquement curativement par le vaccin huileux nous apprend que la courbe des agglutinines a été sensiblement la même que celle des animaux témoins. Malgré une progression légère, et relativement continue du taux des agglutinines, la chute du poids, après l'inoculation, a été très accen-

tuée (27 pour 100, au lieu de 11,3 et 14,2 pour cent chez les témoins) ; la reprise du poids a été tardive et peu accentuée (14,4 pour 100) ; le poids n'est jamais remonté à son chiffre initial.

De tels résultats apparaissent comme dûs à l'action du vaccin dont la toxicité propre, bien que légère pour le lapin, accroît la nocivité des microbes de l'inoculation d'épreuve.

Il est possible que l'infection intercurrente dont est mort le lapin N° 3, soit en rapport avec une diminution de sa résistance.

3° Chez les lapins des 4^e, 5^e et 6^e séries (N° 4 à 9), traités préventivement et curativement à des doses diverses du vaccin huileux, deux faits dominant :

a) la courbe des poids est partout ascendante et évolue, en grande partie, d'une manière générale, après l'inoculation, au-dessus du poids que l'animal présentait à cette période ;

b) les animaux acquièrent vis-à-vis des témoins une longue survie ; la plupart de ces animaux ont dû être sacrifiés en juillet, six mois environ après l'inoculation ; les autres sont morts d'infections intercurrentes.

Si l'on compare les courbes de poids de ces animaux par rapport à celles du lapin N° 3 traité uniquement curativement par le vaccin huileux, on voit que le traitement préventif a permis à ces animaux de supporter l'action toxique du traitement curatif sans qu'il y eut perte de poids, le traitement curatif (50 millions de B. K. en injections sous-cutanées tous les 15 ou 25 jours) ayant été à peu près semblable dans les deux cas.

Sauf dans un cas, le lapin N° 6, il y a eu, malgré le traitement préventif, chute de poids des animaux après l'inoculation virulente.

Après la suspension du traitement durant un mois, on note un léger arrêt de la chute du poids. On pourrait admettre que cette chute soit due à l'intoxication de l'animal par accumulation des produits toxiques apportés par le vaccin huileux dont le nombre de microbes serait trop élevé et les injections trop rapprochées.

La courbe des taux d'agglutinines est parallèle à celle des poids. Le taux des agglutinines ne s'élève guère au-dessus de 1/40 ou 1/50, malgré le grand nombre de microbes injectés.

La chute des agglutinines après l'inoculation est manifeste. Elle doit traduire d'une part l'adsorption des anticorps par l'antigène injecté ; d'autre part, la diminution du pouvoir phagocytaire sous l'influence des toxines élaborées par les bacilles vivants (exo et endotoxines).

Le vaccin huileux, aux doses mentionnées, injecté préventivement chez l'animal neuf, non tuberculeux, modifie peu ou pas la courbe de croissance traduite par l'augmentation du poids.

Les lapins traités préventivement avec le vaccin huileux, avant l'inoculation virulente, traduisent le comportement de lapins neufs vis-à-vis du vaccin employé ; de tels animaux peuvent être ainsi considérés comme des animaux témoins vis-à-vis du lapin N° 3. On constate ainsi que les bacilles tuberculeux humains morts, traités par l'acétone, ne se sont pas montrés toxiques, même à doses élevées (2 milliards 300 millions) pour le lapin. On verra le contraire pour le cobaye.

Les résultats de l'autopsie n'ont permis de constater chez les animaux traités qu'une légère hypertrophie des poumons, avec parfois de rares granulations grises. Ces dernières indications n'apportent guère de données utiles du fait que les animaux témoins sont eux-mêmes peu envahis, et ne présentent pas de lésions ulcéro-caséeuses, étant donné le faible degré de virulence de la souche Vallée employée.

4° Les courbes de variation du poids et du taux d'agglutinines du lapin N° 10, traité préventivement et curativement par le vaccin aqueux, permettent une comparaison utile avec celles des lapins N° 8 et 9, semblablement traités par le vaccin huileux.

Tout d'abord, on constate que les courbes de poids et d'agglutinines, dans les deux cas, varient sensiblement dans le même sens. Avec le vaccin aqueux, il n'y a pas perte de poids après l'inoculation virulente ; le taux des agglutinines qui s'était beaucoup plus élevé (1/120) qu'avec le vaccin huileux, a néanmoins diminué considérablement à partir de ce moment ; peu après, il atteint son chiffre le plus bas (1/20) ; ultérieurement, le taux remonte à 1/60. La baisse de poids, qui s'était manifestée déjà avant l'arrêt du traitement curatif, mais qui s'était surtout accrue durant la cessation du traitement, a brusquement cessé à la reprise du traitement ; après une forte augmentation, le poids s'est ensuite stabilisé à un taux élevé (2 kgs 620), très proche du poids maximum atteint par l'animal (2 kgs 750). Une telle reprise semble bien due ici à l'action du vaccin aqueux.

Le lapin N° 10 a dû, malheureusement, être sacrifié au début de juillet, pour des raisons indépendantes de notre volonté. Il est naturel de présumer qu'il aurait pu vivre encore longtemps ; cette hypothèse est appuyée par les résultats négatifs fournis par l'autopsie.

B. — Disposition des séries de cobayes.

Il a été institué 3 séries de cobayes comprenant chacune différents lots de 4 animaux.

Les animaux des séries I et II ont été traités par les vaccins précédemment mentionnés, c'est-à-dire formés par des bacilles morts, placés en milieux aqueux ou huileux, après action de l'acétone et broyage au mortier en présence de cristaux de chlorure de sodium (voir page 20).

Les cobayes de la série I ont subi un traitement uniquement curatif.

Les cobayes de la série II ont subi un traitement préventif, suivi d'un traitement curatif.

Les cobayes de la série III ont été traités uniquement préventivement, mais par des bacilles vivants du même type que ceux qui ont servi à la préparation des vaccins morts.

Rappelons que ces bacilles représentent le « stade jeune » selon HOLLANDE, du *Mycobacterium tuberculosis*.

Les émulsions dont nous nous sommes servi ont été effectuées soit en liquide physiologique (NaCl à 9 pour 1000), soit en milieu huileux (huile d'olive-lanoline-glucose).

SÉRIE I

Trois lots : A, B, C, de 4 cobayes chacun, ont été établis.

Le lot A comprend les animaux témoins (N° 1, 2 et 3). Les animaux du lot B sont tous morts 8 à 10 jours après l'inoculation ; ils devaient être traités curativement par le vaccin huileux ; ils n'ont pu être remplacés. Le lot C comprend les cobayes N° 4, 5, 6 et 7 ; ces animaux, traités curativement, ont reçu alternativement des injections sous-cutanées de vaccins aqueux et de vaccins huileux.

LOT A.

(Cobayes témoins N° 1, 2, 3.)

Ces cobayes ont été inoculés le 27 janvier par injection sous-cutanée (partie interne de la cuisse droite) de 10.000 bacilles humains très virulents, souche Ratti.

Le cobaye N° 1 a vécu 67 jours ; le cobaye N° 2, 83 jours et le N° 3, 125 jours.

La courbe des poids de ces cobayes, d'abord ascendante — contrairement à ce qui se produit habituellement — a rapidement et considérablement baissé dans la suite.

Chez les cobayes 2 et 3, on note toutefois une légère reprise du poids vers le 2^e et 3^e mois.

La figure VII, pl. III. reproduit, sur la même feuille, les courbes de variation du poids des 3 cobayes témoins.

Nous pensons que l'augmentation du poids, constatée au début, doit être attribuée à une alimentation riche en son, donnée à dessein du reste à cette époque, par suite de l'existence d'une épidémie gravement meurtrière qui sévissait parmi les animaux de nos élevages.

Les formules de variation de poids peuvent s'écrire ainsi :

Cobaye N° 1 :

$$\text{Vp.} = \overset{+}{18} + \overset{-}{28} + \overset{-}{14} + \overset{-}{7} = 67 \text{ jours (mort).}$$

Cobaye N° 2 :

$$\text{Vp.} = \overset{+}{31} + \overset{-}{15} + \overset{+}{22} + \overset{-}{15} = 83 \text{ jours (mort).}$$

Cobaye N° 3 :

$$\text{Vp.} = \overset{+}{31} + \overset{-}{55} + \overset{+}{31} + \overset{-}{8} = 125 \text{ jours (mort).}$$

L'évolution des ganglions inguinaux droits a été la suivante (inoculation le 27 janvier).

Cobaye N° 1 (540 gr.) : grosseur d'un grain de millet le 13 février ; grosseur d'un pois le 27 février ; fistule le 28 mars ; mort le 4 avril (300 gr.) ; survie 67 jours.

Cobaye N° 2 (410 gr.) : grain de millet le 13 février ; grosseur d'un pois, 27 février ; fistule, 4 avril ; mort (320 gr.), 19 avril ; survie 83 jours.

Cobaye N° 3 (375 gr.) : grosseur d'un pois le 13 février ; fistulisation, 28 mars ; apparition à gauche d'un petit ganglion le 28 mai ; mort (320 gr.) le 1^{er} juin ; survie 125 jours.

A l'autopsie, les poumons sont fortement hypertrophiés chez les 3 cobayes témoins ; ils présentent de nombreuses lésions, en

général peu étendues ; les rates sont très hypertrophiées et montrent des lésions étendues, abondantes, ulcéro-caséuses. Les ganglions inguinaux, lombaires, médiastinaux, sont souvent volumineux et fortement caséifiés. Le cobaye N° 3 a le foie très hypertrophié ; celui-ci présente de nombreuses lésions caséuses, souvent larges et étendues.

Les 3 cobayes témoins offrent en d'autres termes tous les caractères de la tuberculose expérimentale ulcéro-caséuse extensive avec forte réaction ganglionnaire,

LOT B.

(Cobayes devant être traités curativement par le vaccin huileux.)

Tous sont morts au début du traitement.

LOT C : Cobayes N° 4, 5, 6 et 7.

(Traitement curatif par vaccins morts huileux et aqueux.)

Tous les animaux ont été inoculés le 27 janvier (injection sous-cutanée cuisse droite, 10.000 B. K. Ratti).

Le traitement curatif a consisté en ceci :

Au début, les cobayes 4, 5 et 6 ont été injectés alternativement, par voie sous-cutanée, au moyen du vaccin aqueux et du vaccin huileux. Chaque injection, effectuée tous les 15 jours, renfermait 50 millions de B. K. Les animaux ont ainsi reçu 150 millions de B. K. en solution aqueuse et 100 millions en milieu huileux (soit en tout 250 millions). Après un mois de suspension, le traitement fut repris ; il a consisté pour les cobayes N° 4, 5 et 6, uniquement en des injections de vaccin huileux ; celles-ci étaient espacées de 20 jours et ne renfermaient que 25 millions de B. K. chacune. Les cobayes 4 et 5 ont reçu ainsi 75 millions de bacilles ; ce qui fait en somme, avec les injections précédentes, 325 millions de bacilles morts.

Le cobaye N° 7 a été traité comme les précédents, mais chacune des injections du début contenait 100 millions de B. K. au lieu de 50. Cet animal a ainsi reçu alors 300 millions de bacilles en milieu aqueux et 200 millions en milieu huileux, soit 500 millions.

Après arrêt durant un mois, le traitement repris a consisté en 2 injections sous-cutanées de vaccin huileux de 50 millions de B. K. ; ces injections ont été effectuées à 20 jours d'intervalle. Le cobaye N° 7 a reçu ainsi au total 600 millions de bacilles morts.

Les poids initiaux et terminaux, maxima et minima, ont été les suivants :

<i>Cobaye</i>	<i>Poids initial</i>	<i>Poids maxima</i>	<i>Poids minima</i>	<i>Poids terminal</i>
N ^o 6	565 gr.	610 gr.	405 gr.	405 gr.
N ^o 4	405 —	500 —	340 —	360 —
N ^o 5	630 —	720 —	460 —	460 —
N ^o 7	400 —	510 —	310 —	310 —

Les formules de variation de poids furent :

Cobaye N^o 6 :

$$\text{Vp.} = \overline{17} + \overline{14} + \overline{37} = 68 \text{ jours (perte de 160 gr., mort).}$$

Cobaye N^o 4 :

$$\text{Vp.} = \overline{30} + \overline{14} + \overline{22} \text{ (repos 1 mois)} + \overline{31} + \overline{17} + \overline{17} + \overline{11} = 142 \text{ jours.}$$

(perte 45 gr. ; mort).

Cobaye N^o 5 :

$$\text{Vp.} = \overline{30} + \overline{16} + \overline{22} \text{ (repos)} + \overline{48} + \overline{18} + \overline{13} + \overline{14} = 161 \text{ jours.}$$

(perte 170 gr. ; sacrifié).

Cobaye N^o 7 :

$$\text{Vp.} = \overline{31} + \overline{16} + \overline{19} \text{ (repos)} + \overline{19} + \overline{12} + \overline{16} + \overline{12} = 125 \text{ jours.}$$

(perte 90 gr. ; mort).

La figure VIII, pl. III, indique les courbes de ces variations de poids avec leurs coefficients de pourcentage.

Il est à noter que les courbes des poids de ces animaux, ascendantes au début comme chez les témoins, se sont ensuite stabilisées un certain temps, tout en demeurant en-dessous des poids initiaux, au lieu de baisser rapidement comme chez ces derniers.

ÉVOLUTION DES GANGLIONS.

L'évolution des ganglions inguinaux droits a donné les résultats suivants (inoculation le 27 janvier) :

Cobaye N° 6 : Apparition d'un grain de millet le 13 février ; présence d'un pois le 27 février ; gros pois chiche le 4 avril.

Cobaye N° 4 : Grosseur d'un pois, 13 février ; gros pois chiche, 13 mars ; fistule, 5 mai.

Cobaye N° 5 : Petit pois, 13 février ; gros pois chiche, 13 mars ; ganglion très volumineux (grosse noisette), 4 avril ; fistulisation du ganglion inguinal, 5 mai ; ganglion volumineux, toujours fistulisé, le 12 juin.

Cobaye N° 7 : Petit pois, le 13 février ; pois chiche, 13 mars ; noisette, 23 avril ; grosseur d'une noix, 22 mai.

AUTOPSIE.

Le cobaye N° 6 n'a pu être autopsié.

Cobaye N° 4 : Poumons presque normaux, non hypertrophiés, ganglion du médiastin peu développé, rate très hypertrophiée, 4 cm. 5 × 1,5 à 2 cm., avec plusieurs petites et une grosse lésions caséuses ; foie présentant quelques lésions caséifiées peu étendues ; ganglion inguinal caséux (0 cm. 8 × 1 cm.).

Cobaye N° 5 : Poumons non hypertrophiés avec 3 lésions caséuses de 3 à 4 mm. de diamètre ; ganglion trachéo-bronchique 2 cm. 5, blanc, très dur ; ganglion mésentérique 3 cm. × 2 cm. 5 ; ganglion lombaire 1 cm. × 2 cm. ; ganglion inguinal ouvert à l'extérieur 4 cm. × 2 cm. ; rate 4 cm. × 2 cm. avec 3 à 4 lésions blanchâtres de 0 cm. 5 environ blanc nacré, dures.

Cobaye N° 7 : Poumons très légèrement hypertrophiés avec quelques granulations grises ; ganglion trachéo-bronchique rond 0 cm. 7 ; ganglion inguinal en poire, 2 cm. 5 ; rate très hypertrophiée, 7 cm. × 2 cm. 5, avec seulement une grosse lésion centrale, caséuse, et 5 petites lésions périphériques dures, blanc nacré.

OBSERVATION.

Il est à remarquer que, de même que pour les cobayes témoins N° 1, 2 et 3, les cobayes N° 4, 5 et 7 ont tous grossi après l'inoculation. Seul le cobaye 6 a fait la chute habituellement constatée après tuberculisation.

Comparativement aux courbes des témoins (figure VII), on constate que la chute du poids s'est momentanément arrêtée ou ralentie sous l'influence du vaccin ; ce résultat aboutit à une survie importante pour deux des animaux traités (142 et 161 jours) ; le maximum de survie a été chez les témoins, pour l'un 125 jours, et pour les deux autres, respectivement 67 et 83 jours.

On doit noter encore que le cobaye N° 7 qui a reçu le plus grand nombre de microbes-vaccin, est mort plus rapidement que les cobayes 4 et 5 qui en ont reçu moins.

Il est assez difficile de se rendre compte dans les expériences qui précèdent de l'effet de l'arrêt du traitement pendant un mois. On peut seulement noter que chez le cobaye N° 4, la chute du poids est manifeste pendant l'interruption du traitement, et que le poids augmente dès la reprise de ce dernier, tandis que chez le cobaye N° 5, le poids se stabilise pendant l'arrêt du traitement et se maintient encore pendant 18 jours après la reprise du traitement.

Chez le cobaye N° 7, dont le traitement curatif a été plus actif que chez les cobayes N° 4 et 5, la chute du poids apparaît nettement ralentie, mais ne cesse pourtant pas de se poursuivre progressivement, tout en étant entrecoupée de paliers d'équilibre plus ou moins prolongés.

De telles constatations peuvent faire naître l'hypothèse que le vaccin, tout en agissant sur l'évolution de la maladie (survie nettement constatée, forte réaction ganglionnaire), a été sans doute utilisé à doses beaucoup trop élevées et peut-être trop rapprochées. A l'action neutralisante des anticorps formés dans l'organisme s'ajouterait l'action nocive née de la résorption des poisons microbiens.

A l'autopsie, les organes montrent des lésions assez voisines de celles des témoins. La très forte réaction ganglionnaire observée chez les animaux traités s'écarte toutefois nettement de celle des témoins ; elle traduit probablement un certain degré d'immunité acquise.

SÉRIE II

La série II se rapporte à des cobayes traités préventivement et curativement par des bacilles morts mis en suspension dans l'huile-lanoline (vaccin huileux) ; les injections ont été faites par voie sous-cutanée. Il n'a pas été mis en expérience de cobayes traités semblablement par le vaccin aqueux ; ces dernières expé-

rimentations ayant fait l'objet de plusieurs recherches dans le laboratoire de notre Faculté, en particulier de Mlle P. ROUBERT (1936).

Il a été institué deux lots. Le premier lot A comprend 4 animaux témoins, les cobayes N^{os} 8, 9, 10 et 11. Le second lot B comprenait également primitivement 4 cobayes ; l'un est mort au début du traitement préventif ; il n'en sera pas question ; les 3 cobayes restant sont désignés ici par les numéros 12, 13 et 14.

LOT A.

(Cobayes témoins N^o 8, 9, 10, 11.)

Ces cobayes ont été inoculés le 1^{er} mai sous la peau de la cuisse droite, au moyen de 10.000 B. K. humains virulents, souche Ratti. L'un d'eux (N^o 11) est mort le 27 juin, soit un mois et 27 jours après l'inoculation ; les trois autres (N^{os} 8, 9 et 10) ont été tués deux mois et demi environ après l'inoculation. Les poids maxima et minima ont été les suivants.

COBAYE N^o 8

Poids initial	305 gr.
Poids maxima	345 gr.
Poids minima et terminal	290 gr. (tué)
Perte de poids	15 gr.
Vie utile : 78 jours.	

COBAYE N^o 9

Poids initial et maxima	640 gr.
Poids minima et terminal	510 gr. (tué)
Perte de poids	130 gr.
Vie utile : 74 jours.	

COBAYE N^o 10

Poids initial et maxima	470 gr.
Poids minima et terminal	360 gr. (tué)
Perte de poids	110 gr.
Vie utile : 74 jours.	

COBAYE N° 11

Poids initial et maxima	790 gr.
Poids minima et terminal	530 gr. (mort)
Perte de poids	260 gr.
Vie utile : 48 jours.	

La figure IX, pl. IV, représente les courbes de variation de poids de ces cobayes.

Seul le cobaye N° 8 a présenté, comme les cobayes témoins de la série I, une élévation de poids après la tuberculisation ; les cobayes 9, 10 et 11 ont présenté tous trois une chute rapide du poids, entrecoupée par quelques paliers d'équilibre momentané. Pour ces trois derniers animaux, la perte de poids totale a été respectivement de 20,3, 23,4 et 32,9 pour cent ; le cobaye N° 8 n'a perdu que 4,9 pour cent. Il y a peut-être lieu de tenir compte dans ce dernier cas de l'augmentation de poids due à la courbe de croissance, le poids initial de ce cobaye étant faible (305 gr.) par rapport aux poids initiaux des autres animaux.

L'évolution des ganglions inguinaux, a été sensiblement la même pour tous les animaux, sauf pour le cobaye N° 8, chez lequel le ganglion est apparu plus tardivement.

On note ainsi chez ces cobayes témoins inoculés le 1^{er} mai, sous la peau de la cuisse droite, les indications suivantes : un empâtement inguinal droit est apparu chez les cobayes N° 8 et 9 les 13 et 22 mai ; le ganglion droit atteignait la grosseur d'un pois, le 17 juin, chez les cobayes 8 et 9, le 3 juin, chez les cobayes 10 et 11. Une fistule s'est établie le 17 juin chez le cobaye N° 8, les 21 et 27 juin chez les cobayes N° 10 et 9 ; le cobaye N° 11 n'a pas présenté de fistule inguinale. Ce dernier est mort le 27 juin, alors que les 3 autres ont été sacrifiés les 13 et 17 juillet ; ils présentaient alors un ganglion inguinal atteignant le volume d'une noisette.

A L'AUTOPSIE : *Le cobaye* N° 8 a de rares lésions pulmonaires ; le ganglion trachéo-bronchique mesure 1 cm. 6 × 1 cm. 2 ; un ganglion inguinal a 2 cm. ; la rate est hypertrophiée (3 cm. × 1,2) et présente 6 lésions apparentes rondes, ulcéro-caséuses, mesurant environ 2-4 mm.

Le cobaye N° 9 a des lésions semblables ; son ganglion trachéo-bronchique est énorme (3 cm. × 2 cm. 3) ; sa rate est très hypertrophiée (5 cm. × 2 cm. 5) et montre de nombreuses lésions (12 en apparence à sa surface) de 3 à 5 mm. ; le ganglion inguinal mesure 1 cm. 5 × 1 cm. 2.

Le cobaye N° 10 présente peu de lésions pulmonaires mais sa rate est très atteinte ; hypertrophiée (4 cm. × 1 cm. 7), elle possède des lésions caséeuses rondes oscillant entre 3 et 6 millimètres de diamètre ; les ganglions trachéobronchique et inguinal droit sont volumineux, circulaires, et atteignent réciproquement 1 cm. 4 et 1 cm. 2.

Le cobaye N° 11 a des poumons peu atteints ; la rate hypertrophiée mesurait 3 cm. × 1 cm. ; elle présentait 6 lésions périphériques crayeuses. Le ganglion trachéobronchique mesurait 1 cm., tandis que le ganglion inguinal droit atteignait 1 cm. × 1,2.

En résumé, tous les cobayes témoins ont présenté une tuberculose ulcéro-caséeuse rapidement évolutive, avec réaction ganglionnaire très forte et chute du poids rapide.

Leurs rates étaient d'une manière générale très hypertrophiées et montraient de grosses lésions ulcéro-caséeuses.

LOT B.

Le lot *b* comprend les 3 cobayes N° 12, 13, 14, **traités préventivement et curativement par le vaccin huileux.**

COBAYES N° 12 ET 13

Les cobayes 12 et 13 ont reçu comme traitement préventif 6 injections sous-cutanées de vaccin huileux, espacées chacune de 15 jours ; il a été injecté ainsi un total de 500 millions de bacilles. Les injections étaient réparties comme suit :

25 janvier	50 millions de B. K.
14 février	50 » »
29 février	250 » »
16 mars	50 » »
3 avril	50 » »
23 avril	50 » »

Les animaux ont été inoculés le 1^{er} mai avec 10.000 bacilles humains, souche Ratti (injection sous-cutanée cuisse droite) ; ils ont reçu en même temps :

1^{er} mai 25 millions B.K. vaccin huileux.

puis successivement :

22 mai	25 » » » »
9 juin	25 » » » »
27 juin	25 » » » »

ce qui fait 100 millions de bacilles comme traitement curatif en injections sous-cutanées tous les 20 jours ; soit en tout 600 millions de bacilles.

Ces animaux ont été sacrifiés le 2 juillet, soit deux mois environ après l'inoculation.

COBAYE N° 14

Le traitement préventif du cobaye N° 14 a consisté en injections sous-cutanées comprenant au total 750 millions de bacilles ; ces injections ont été effectuées tous les 15 jours, comme suit :

25 janvier ...	100 millions de B.K. vaccin huileux.
14 février	100 » » » »
29 février	250 » » » »
16 mars	100 » » » »
3 avril	100 » » » »
23 avril	100 » » » »

L'inoculation de 10.000 bacilles humains, souche Ratti, a été faite par voie sous-cutanée (cuisse droite) le 1^{er} mai.

Le traitement curatif s'est traduit par 4 injections sous-cutanées de vaccin huileux, espacées tous les 20 jours, soit au total 100 millions de bacilles, répartis comme suit :

1 ^{er} mai	25 millions.
22 mai	25 »
9 juin	25 »
27 juin	25 »

soit en tout, traitement préventif et curatif compris, 850 millions de bacilles. Il a été sacrifié, le 13 juillet, soit 2 mois et 13 jours après la tuberculisation.

Les cobayes N° 12, 13 et 14 ont réagi aux traitements préventif et curatif d'une manière assez similaire.

Le vaccin mort n'a déterminé, chez les animaux non inoculés, aucune réaction ganglionnaire. Au début du traitement, les animaux ont tous augmenté de poids, mais à partir de la 3^e injection, contenant 250 millions de B. K. — les cobayes ayant ainsi reçu, les deux premiers 350 millions de bacilles, le troisième 650 millions, — il se produisit une grande chute de poids. Celle-ci atteignit 33,5 pour cent chez le cobaye N° 12, 53 pour cent chez le N° 13 et 37,7 pour 100 chez le N° 14, par rapport aux poids maxima de ces animaux.

Cobaye N° 14 :

$$Vp = \overset{+}{20} + \overset{+}{15} (250 \text{ mil. BK.}) + \overset{+}{54} + \overset{+}{7} + (I) + \overset{+}{21} + \overset{+}{12} + \overset{+}{24} + \overset{+}{5} + \overset{+}{10}$$

(sacrifié.)

Le poids initial du *cobaye* N° 12 était 520 gr. ; à l'inoculation, il était de 385 gr., soit une perte de 25,9 pour 100 du poids initial durant le traitement préventif ; vingt jours après l'inoculation, le poids avait augmenté de 32,7 pour 100 sur le poids de l'inoculation et ne présentait plus qu'une perte de 1,9 pour 100 sur le poids initial. La nouvelle chute de poids atteignant 400 gr. au poids final, traduit une perte de 23 pour 100 par rapport au poids initial, mais seulement une perte de 1,9 pour 100 sur le poids de l'animal au moment de l'inoculation.

Le poids initial du *cobaye* N° 13 était 480 gr. ; à l'inoculation, il pesait 375 gr., soit une perte de 21,8 pour 100 après trois mois de traitement préventif. Vingt jours après l'inoculation, son poids était 510 gr., soit un gain de 36 pour 100 sur le poids au moment de l'inoculation, et un gain de 6,2 pour 100 sur le poids initial. La nouvelle chute aboutit à un poids final de 350 gr., soit une perte de 27 pour 100 du poids initial, mais seulement une perte de 6,6 pour 100 sur le poids au moment de l'inoculation.

Le poids initial du *cobaye* N° 14 était 450 gr. Le poids à l'inoculation était de 430 gr., soit une perte de 4,4 pour 100 sur le poids initial, après 3 mois de traitement préventif. On note une reprise de poids après l'inoculation (510 gr.), atteignant les gains de 18,6 pour 100 sur le poids au moment de l'inoculation et de 13,3 pour 100 sur le poids initial. Le poids final est ici le retour au poids initial.

La figure X, pl. IV, reproduit les courbes de poids de ces cobayes.

AUTOPSIE.

La vie utile des cobayes N° 12, 13, 14, a été de 61 à 72 jours après l'inoculation (1^{er} mai). Tous ces animaux ont été sacrifiés du 2 au 13 juillet.

Chez le *cobaye* N° 12, à l'autopsie, on constate que les poumons ne sont pas hypertrophiés et qu'ils ne présentent pas de granulations grises nettement identifiées. La masse ganglionnaire trachéo-bronchique mesure 1 cm. × 0 cm. 8. La rate est assez hypertrophiée (3 cm. 5 × 1 cm.) ; elle montre plusieurs

granulations grises ou blanc crayeux, mais celles-ci sont petites. Le ganglion inguinal droit atteint 1 cm. 5 ; le ganglion lombaire droit est dur et mesure 0 cm. 8.

Le cobaye N° 13 a des poumons non hypertrophiés avec 6 petites taches grises de 1 à 2 mm., toutes localisées, sauf une, aux lobes inférieurs ; masse ganglionnaire trachéo-bronchique peu accentuée. *La rate est normale* comme dimension ; elle présente une granulation blanc crayeux de un demi-millimètre de diamètre. Le ganglion inguinal droit mesure 1 cm. 5 ; il s'est ouvert et a fistulisé. Le ganglion lombaire droit est peu apparent. Il n'y a pas de ganglion lombaire à gauche.

Le cobaye N° 14 présente des poumons non hypertrophiés ; on note un léger épaississement de la masse ganglionnaire trachéobronchique. *La rate est normale*. Il existe deux ganglions inguinaux mesurant 1 cm. 2 environ chacun ; l'un d'eux s'est rompu et a déterminé une fistulisation tégumentaire ; celle-ci était cicatrisée au moment de l'autopsie.

En résumé, les lésions viscérales chez les trois cobayes traités préventivement et curativement sont faibles ou inexistantes.

Les rates sont normales, sauf chez le cobaye N° 12 où existe une hypertrophie assez marquée, avec des lésions peu étendues toutefois, quoique assez nombreuses. La réaction ganglionnaire de ces cobayes, surtout celle des ganglions inguinaux, est notablement plus forte que chez les témoins.

Si l'on compare l'état des rates des cobayes traités (12, 13, 14) par rapport à celui des rates des témoins (8, 9, 10 et 11), la différence est considérable ; les rates des témoins sont toutes très hypertrophiées (3 cm. $\times$ 2 cm. 3 ; 5 cm. $\times$ 2 cm. 5 ; 4 cm. $\times$ 1 cm. 7) et le plus souvent chargées de grosses lésions ulcéro-caséuses.

La comparaison des courbes de variation de poids des animaux traités et des animaux témoins est très instructive. Chez ces derniers, à part le N° 8, dont la courbe a évolué au-dessus du poids initial, toutes les courbes des autres cobayes (N° 9, 10, 11) ont évolué bien au-dessous de leurs poids initiaux. La chute des poids a commencé immédiatement chez ces trois derniers après l'inoculation ; l'amaigrissement a été rapide et souvent considérable, puisque l'on observe des pertes de 20,3, 23,4, 32,9 pour 100 par rapport aux poids initiaux de 640 gr., 470 gr. et 790 gr.

Au contraire, chez tous les animaux traités préventivement, nous constatons, après l'inoculation, une élévation très notable

des poids, pouvant atteindre jusqu'à 23,1 pour cent, chez le cobaye N^o 12.

Il est important de constater ici, que le traitement préventif (vaccin formé de bacilles humains) s'est montré très nocif pour les cobayes à l'inverse de ce qui se produisit pour les lapins (voir page 25).

La toxicité s'est traduite chez les cobayes par une grande perte de poids (33,5 - 37,7 - 53 pour 100). Malgré une telle action néfaste, une immunité, tout au moins partielle, s'est néanmoins établie. Cette dernière s'est traduite, d'une part, avec la reprise du poids après l'inoculation, d'autre part, avec les réactions négatives ou faibles de la rate.

SÉRIE III

(Traitement préventif par le vaccin vivant.)

Ce traitement a été effectué en utilisant comme vaccin les bacilles de Koch au « stade jeune » (1) de HOLLANDE ; les microbes étaient mis en suspension soit dans le liquide physiologique, soit dans l'huile d'olive-lanoline-glucose (voir page 18).

Il a été institué deux lots A et B de quatre cobayes. Les animaux du premier lot ont été injectés préventivement avec les microbes vivants émulsionnés dans l'eau physiologique ; les animaux du second lot ont été injectés semblablement avec les microbes émulsionnés dans l'huile.

Deux des animaux du lot A reçurent en une injection sous-cutanée à la cuisse gauche, 500 millions de bacilles en un centimètre cube de liquide ; les deux autres furent injectés, dans les mêmes conditions, avec un milliard de bacilles vivants. Il ne survécut qu'un cobaye de chaque groupe. Ces cobayes sont désignés ici sous les N^o 15 et 16.

Les animaux du lot B (3 cobayes) reçurent 400 millions de bacilles (1 cm) en injection sous-cutanée à la cuisse droite. Ils sont tous morts durant le premier mois d'infection intercurrente ; ils ne furent pas remplacés.

(1) Remarquons que cette forme microbienne donne des *cultures lisses* sur Sabouraud glucosé-glycériné.

LOT A.

(Cobayes N° 15 et 16)

Traitement par le vaccin vivant en milieu aqueux).

Le cobaye N° 15 a reçu, sous la peau de la cuisse gauche, le 2 avril, 500 millions de B. K.; le cobaye N° 16 fut injecté de même avec un milliard de bacilles.

Dans les deux cas, la culture ayant fourni les microbes était âgée de 48 heures; les bacilles s'étaient développés à 37°. à la surface du milieu Sabouraud glucosé-glycériné.

Le 1^{er} mai, soit un mois après le vaccin, les cobayes 15 et 16 furent inoculés à la cuisse droite (injection sous-cutanée) au moyen de 10.000 bacilles humains très virulents, souche Ratti (inoculation d'épreuve).

Les cobayes N° 8, 9, 10 et 11 de la série II, précédemment étudiés, tuberculisés à la même époque et dans les mêmes conditions, ont servi de témoin aux cobayes 15 et 16.

L'évolution des cobayes N° 15 et 16 a été la suivante :

COBAYE N° 15

Après l'injection des bacilles-vaccins vivants, le cobaye N° 15, dont le poids initial était 665 gr., a perdu en 20 jours 24,8 pour 100 de son poids et a atteint le poids minimum de 500 gr. Dix jours plus tard, son poids était remonté à 635 gr., soit environ un mois après la vaccination préventive.

C'est à cette époque, le 1^{er} mai, qu'il reçut l'inoculation d'épreuve (10.000 bacilles Ratti).

A partir de ce moment, l'augmentation du poids de l'animal s'arrête brusquement. On constate alors que la chute du poids qui se produit habituellement après l'injection des bacilles virulents, ne se manifeste pas. Jusqu'au 9 juin, soit durant 39 jours, le poids de l'animal se maintient stationnaire; à partir de cette date, une chute de 15 pour 100 s'établit, ramenant le poids à 540 gr.; celui-ci est ainsi en perte de 18,7 pour 100 par rapport au poids initial. Un nouvel équilibre se manifeste dans la suite (19 jours); l'animal est sacrifié le 17 juillet.

La formule de variation de poids a été la suivante :

$$\text{Vp.} = 20 + \overset{+}{9} + (\text{I}) + \overset{+}{39} + \overset{-}{19} + \overset{+}{19} \text{ (tué).}$$

Il n'est apparu aucun ganglion inguinal gauche à l'injection du bacille vaccin-vivant. De même, il ne s'est pas produit d'hypertrophie des ganglions inguinaux à droite, ni de fistulisation, après l'inoculation des bacilles virulents (absence de phénomène de Koch.)

Rappelons que chez les témoins N° 8, 9, 10, 11, série II, l'hypertrophie des ganglions inguinaux s'est manifestée du 3 au 17 juin, soit en 14 jours.

Chez le cobaye N° 15, un mois après l'inoculation du bacille virulent, il est apparu dans l'aîne à gauche (côté vaccin) une légère réaction du ganglion inguinal, qui, le 17 juin, s'est traduite par la présence d'un très petit ganglion induré de la grosseur d'un grain de chanvre. Le 2 juillet, ce ganglion avait acquis la grosseur d'un petit pois.

À droite, le 28 mai, on notait, au point d'inoculation, la présence d'une petite induration, sans fistulisation, et cela en l'absence de toute réaction inguinale droite.

Sacrifié le 17 juillet, donc 77 jours après l'inoculation d'épreuve, l'autopsie du cobaye N° 15 ne montrait aucun ganglion inguinal droit, et il n'y avait pas d'hypertrophie du ganglion lombaire droit. Les poumons étaient normaux, non hypertrophiés, sans lésions; absence de toute réaction ganglionnaire trachéo-bronchique. La rate était normale, très légèrement hypertrophiée peut-être. À gauche, le ganglion inguinal mesurait environ 2 cm. 5 × 1 cm. 5; il n'y avait pas de ganglion lombaire.

COBAYE N° 16

Le cobaye N° 16 a évolué d'une manière assez similaire de celle du cobaye N° 15.

Son poids initial, 445 gr., est tombé à 315 gr. (29,2 pour 100) après l'injection sous-cutanée (cuisse gauche) de 1 milliard de bacilles-vaccins vivants. La reprise du poids eut lieu le 22 avril; l'animal a alors atteint 355 gr. Il était encore en perte de 20,2 pour 100 sur son poids initial, au moment de l'inoculation d'épreuve (10.000 bacilles souche Ratti, cuisse droite). Dès cette inoculation, la reprise du poids, comme dans le cas précédent, s'est arrêtée. Le poids de l'animal demeure stationnaire jusqu'au 28 juin, soit durant 59 jours. À partir de cette date, il y a une nouvelle chute du poids; elle se poursuivait encore le 17 juillet, date où l'animal fut sacrifié.

La formule de variation de poids du cobaye N° 16 a été :

$$Vp. = \overline{\quad} - \overline{\quad} + \overline{\quad} + (I) + \overline{\quad} - \overline{\quad} = 78 \text{ jours (tué).}$$

$\begin{array}{ccccccc} & & & & + & & \\ & & & & \overline{\quad} & & \\ \overline{\quad} & - & \overline{\quad} & + & & & \end{array}$

La figure XI, pl. IV, reproduit les courbes de variation de poids des cobayes N^o 15 et 16.

L'évolution des ganglions du cobaye N^o 16 a été la suivante :

Un mois (30 mai) après la tuberculisation avec le bacille virulent, on notait à droite, au pli inguinal (lieu de l'inoculation d'épreuve), un léger empâtement sans qu'il soit possible de déceler une hypertrophie ganglionnaire. À gauche, à l'aîne (lieu de l'injection du vaccin vivant), le 9 juin, soit 2 mois et 8 jours après l'injection du vaccin, un mois et 8 jours après l'inoculation du bacille virulent faite à droite, on observait l'apparition d'un très petit ganglion atteignant le volume d'un grain de chanvre. Dans la suite, l'empâtement situé à droite persista jusqu'au jour où l'animal fut sacrifié, à savoir le 17 juillet. Il n'apparut aucun ganglion inguinal, ni fistule, à droite.

À gauche, on a noté la persistance d'une induration au point d'inoculation du vaccin, sans qu'il y eut fistulisation ultérieurement ; le ganglion inguinal gauche avait pris les dimensions d'un grain de blé, le 28 juin.

Le 2 juillet, il n'existe plus rien à droite au pli de l'aîne ; à gauche, le ganglion inguinal a atteint le volume d'un pois. Absence de toute fistulisation. L'état demeure le même le 17 juillet, date où l'animal est sacrifié.

À l'autopsie, les organes sont normaux ; poumons, foie, reins. La rate ne présente aucune lésion ; elle est peut-être comme dans le cas précédent, légèrement hypertrophiée.

Il n'y a aucun ganglion inguinal à droite et on note l'absence de tout ganglion lombaire droit. À gauche, côté de l'injection du vaccin, le ganglion inguinal est petit, très dur, non caséeux, mesure environ 0 cm. 4 ; on perçoit un très petit ganglion lombaire gauche, très dur, de 0 cm. 3.

Si l'on compare les résultats fournis par les cobayes N^o 15 et 16, on constate que la vaccination préventive par le vaccin vivant a procuré aux animaux un état réel d'immunité. Celui-ci se traduit par l'absence de lésions viscérales ; les rates, en particulier, ne sont pas envahies, ni hypertrophiées, contrairement à celles des témoins N^o 8, 9, 10 et 11 (voir figure IX et page 44).

L'état d'équilibre que présentent les poids des animaux vaccinés après l'inoculation d'épreuve, traduit la résistance des animaux à l'évolution bacillaire. Il est à noter que le poids est resté stationnaire le temps le plus long chez le cobaye N^o 16 (59 jours) qui avait reçu le plus grand nombre de microbes, alors que la durée de stabilisation n'a été que 39 jours chez le cobaye N^o 15.

Il est à remarquer qu'un tel état d'immunité acquise — qui se traduit encore par l'absence de lésions viscérales chez les

cobayes vaccinés alors que les cobayes témoins ont des viscères fortement envahis — n'empêche pas les premiers de maigrir au bout d'un temps plus ou moins long. On peut se demander s'il n'y aurait pas lieu d'admettre en ce cas — comme cela a été constaté précédemment chez les cobayes traités curativement, ou préventivement et curativement, par les bacilles morts, — que la toxicité du poison sécrété par les microbes virulents s'ajoute, après une certaine période, à celle des bacilles-vaccins ; l'immunité acquise fléchirait à partir de ce moment. Les conditions de travail dans lesquelles nous nous sommes trouvés (arrêt du service par suite des périodes de vacances) ne nous ont pas permis de laisser vivre et de suivre l'évolution ultérieure de ces cobayes.

En dernier lieu, nous signalerons que, tandis que le vaccin vivant ne détermine habituellement aucune hypertrophie des ganglions inguinaux après son injection sous-cutanée à la cuisse du cobaye, même à forte dose (confert. à ce sujet Mlle PENN, 1936, et MASSALOUX, 1937), une hypertrophie tardive des ganglions inguinaux gauches, légère dans un cas, il est vrai, s'est manifestée chez les cobayes N^o 15 et 16. Une telle hypertrophie nous a paru devoir être en relation assez étroite avec l'inoculation des bacilles humains virulents, du fait qu'elle ne s'est produite chez les cobayes 15 et 16 qu'après cette inoculation.

III. — L'ALLERGIE ET LA VACCINATION PAR LES MICROBES MORTS.

COULAUD ayant montré en 1934-1936 « qu'on peut conférer au cobaye et au lapin un état allergique particulièrement précoce, intense et durable, par une inoculation de bacilles tuberculeux morts enrobés dans la paraffine solide, fondue au moment de l'emploi » (1), j'ai étudié, chez mes animaux en expérience, les réactions en rapport avec l'allergie, lors des vaccinations préventive et curative effectuées avec les bacilles morts des divers vaccins que j'utilisais.

Mon expérimentation a porté : 1^o sur des animaux neufs ; 2^o sur des animaux uniquement tuberculisés ; 3^o sur des animaux injectés préalablement de bacilles morts ; 4^o sur des animaux inoculés et traités par des bacilles morts ; 5^o sur des animaux (lapins) ayant été traités préventivement par des injections de bacilles morts, puis inoculés et traités curativement par des bacilles morts.

Les épreuves ont consisté généralement en injections simultanées, au même animal, de tuberculine diluée au dixième et de vaccin huileux. Ces injections étaient faites séparément dans le derme de la peau du flanc préalablement rasée, l'une à droite, l'autre à gauche.

En voici les résultats :

1^o Cobayes neufs.

a) 0 cc. 2 de *tuberculine diluée* au dixième injectée dans le derme de deux cobayes neufs ne détermine aucune induration ; dans un cas, une légère rougeur a été observée huit heures après

(1) Cf. RIST, 1937, *C. R. Soc. Biol.*, t. CXXVI, n^o 25, p. 185.

l'injection ; elle a disparu très rapidement (moins de 24 heures après). Ce sont là des réactions négatives.

b) 0 cc. 2 de *vaccin huileux* sont injectés dans le derme de deux cobayes neufs. Deux jours après seulement, on voit se former une petite rougeur au point de l'inoculation, puis une induration le 3^e jour. Bientôt une légère nécrose apparaît (4^e jour) qui s'ulcère deux jours plus tard, puis se dessèche et se croûte. Il n'y a pas de modification importante de la température. On peut considérer cette nécrose tardive comme une réaction de toxine, une endotoxine en l'espèce. A titre de témoin, la même huile-lanoline — ne contenant pas de bacilles broyés — a été injectée semblablement. Une telle injection a été suivie d'aucun effet ; l'huile s'est résorbée sans réaction locale.

2^o Cobayes tuberculisés.

a) Deux cobayes tuberculisés depuis un mois et demi par voie sous-cutanée (cuisse droite) avec 10.000 bacilles humains, souche Ratti, ayant reçu chacun dans le derme 0 cc. 2 de tuberculine diluée au dixième, ont présenté le 2^e et le 3^e jour, au point de l'injection, une rougeur des téguments accompagnée d'une légère induration ; le tout s'est abcédé dans la suite et s'est rapidement cicatrisé. Chez l'un des deux cobayes, la température qui, au matin de l'injection était de 36°3 à 10 heures, s'est élevée le soir (18 heures) à 39°0, elle est retombée le lendemain soir à 37°2.

b) Deux cobayes, tuberculisés comme les précédents, ont reçu en injection intradermique, 0 cc. 2 de vaccin huileux, un lundi matin à 10 heures. Ils ont réagi en formant, au point d'inoculation, le lendemain, une légère inflammation, et une petite induration ; le mercredi matin, l'induration persistait, mais l'inflammation tendait à disparaître ; le jeudi soir, la résorption de l'induration commençait.

Il n'y a pas eu de modification notable de la température.

Les mêmes résultats s'observent chez des lapins tuberculisés depuis deux mois ; ceux-ci réagissent au vaccin huileux en faisant apparaître un point blanc nacré au centre de l'induration du vaccin huileux (cf. page 25, lapin N° 1, première série).

D'après ces résultats, l'injection intradermique du vaccin huileux détermine, au point d'inoculation, une réaction d'inflammation, chez les animaux tuberculisés. Cette dernière est plus forte, pour la même dose employée, que chez les animaux neufs.

Elle est également plus intense chez ces mêmes animaux que la réaction à la tuberculine et elle persiste plus longtemps que celle-ci.

Notons que le vaccin huileux provient de bacilles dépourvus d'exotuberculine (cf. thèse J. PENN, 1933).

3° Cobayes non inoculés, mais traités préventivement par le vaccin huileux.

Deux de ces cobayes ayant reçu préventivement, en 4 injections sous-cutanées, espacées de 15 jours, 500 millions de bacilles morts, lixiviés par l'acétone, et mis en milieu huile-lanoline (vaccin huileux), ont reçu 20 jours après la dernière injection de vaccin, par voie intradermique, 0 cc. 2 de vaccin huileux au flanc droit, et 0 cc. 2 de tuberculine diluée au dixième au flanc gauche. Après une rapide et légère inflammation à l'endroit de l'injection de la tuberculine, tout rentre dans l'ordre (1). Au point de l'injection du vaccin huileux, la réaction inflammatoire est à peine visible et manifestement inférieure à celle des animaux neufs en présence de ce produit. Il ne se forme pas d'induration notable, ni d'abcès.

Effectuées sur des lapins semblablement préparés, les résultats furent les mêmes.

Les animaux ayant reçu des injections sous-cutanées de bacilles morts, traités par l'acétone, broyés et mis en suspension huile-lanoline ne sont donc pas, dans nos expérimentations, rendus allergiques à la tuberculine, malgré l'injection de 500 millions de bacilles. De tels animaux préparés réagissent moins fortement au vaccin huileux que les animaux neufs ; ils sont donc en quelque sorte vaccinés contre l'endotoxine du bacille tuberculeux.

(1) Il est à remarquer que les bacilles tuberculeux tués au stade jeune, culture sur Sabouraud âgée de 24 à 48 heures, ne déterminent pas d'allergie chez le cobaye, le lapin et l'âne. Les animaux préparés par des injections massives de ce microbe en milieu aqueux, ne réagissent pas à la tuberculine. (Cf. Thèse J. PENN, 1936.)

4° Cobayes tuberculisés et traités curativement par injections sous-cutanées de bacilles morts.

Ces cobayes, tuberculisés par injection sous-cutanée de 10.000 bacilles humains, souche Ratti, ont ensuite reçu 5 injections sous-cutanées, renfermant chacune 50 millions de bacilles morts, émulsionnés soit en milieu aqueux, soit en milieu huileux ; les injections de vaccin aqueux alternaient avec celles du vaccin huileux ; elles étaient chacune espacées de 15 jours. Vingt-huit jours après la dernière injection, les cobayes qui avaient reçu en tout 250 millions de bacilles morts ont été éprouvés.

Quatre cobayes ainsi préparés ont subi, séparément, les uns l'épreuve à la tuberculine, les autres l'épreuve au vaccin huileux. A cet effet, 0 cc. 2 de tuberculine diluée au dixième sont injectés dans le derme de deux cobayes. Les deux autres cobayes reçoivent 0 cc. 2 de vaccin huileux en injection intradermique. On note pour le cobaye A et le cobaye C, pris comme exemples, les indications suivantes, aux points d'injection :

(Voir tableau ci-après)

COBAYE A			COBAYE C		
Epreuve à la tuberculine			Epreuve au vaccin huileux		
DATES	Températ.	OBSERVATIONS	DATES	Températ.	OBSERVATIONS
Jeudi matin avant l'injection faite à 0 h.	38°	Injection i. d. 0 c. 2 tuberculine diluée au 1/10			
Jeudi soir 16 h.	38° 9				
Vendredi matin	38° 6	Apparition d'une légère rougeur des téguments.	Vendredi matin, avant l'injection faite à 10 h.	36° 5	Injection i. d. 0 c. 2 vaccin huileux.
Soir	37° 6	Rougeur diffuse ; les ganglions inguinaux paraissent s'hypertrophier.	Soir 16 h.	37° 4	
Samedi matin	37° 8	Induration atteignant 1 cm. de diamètre ; inflammation.	Samedi matin	36° 4	Boursoufflement des téguments sur 1 cm. de diamètre ; liseré rosé périphérique ; un point blanc au centre ayant 1 mm.
Soir	38°		Soir	37° 8	
Lundi matin	39°	Induration centrale montrant 3 masses réunies blanchâtres ; inflammation périphérique grande.	Lundi matin	37° 2	Induration de 1 cm. de diamètre, inflammation forte, totale ; sérosité au point de la piqûre.
Mardi matin		Nécrose centrale ; diminution de l'inflammation.	Mardi matin		Induration persistante ; pas de nécrose.
Soir	38° 2	Même état.	Soir	38°	Cicatrisation.
Mercredi Soir	37° 6	Formation d'une croûte.	Mercredi matin	37°	L'induration régresse ; desquamation des téguments à ce niveau.
Vendredi soir		Guérison. Durée de l'inflammation : 8 jours.			

Les cobayes tuberculisés et traités curativement réagissent très fortement à la tuberculine, beaucoup plus intensément que chez les animaux témoins uniquement tuberculisés. La vaccination curative ne neutralise pas les réactions intradermiques provoquées au niveau du vaccin huileux et constatées chez le cobaye neuf. Le traitement curatif augmente, au contraire, très notablement les réactions d'inflammation et d'induration intradermiques comparativement à celles observées chez les animaux neufs ou simplement tuberculisés.

Il existe également une discordance très nette entre les résultats constatés chez l'animal non tuberculisé préparé par des injections sous-cutanées de bacilles morts et l'animal tuberculisé ayant reçu ces mêmes injections. Chez le premier, l'action toxique du vaccin huileux injecté dans le derme est neutralisée ; chez le second, la réaction au point de l'injection de ce vaccin est, au contraire, fortement augmentée.

Il est intéressant de noter ici qu'il en est de même vis-à-vis de la tuberculine injectée dans le derme.

En conclusion, ces phénomènes traduisent une augmentation de l'intensité des réactions allergiques chez les animaux tuberculeux, traités curativement par le vaccin huileux. Les injections sous-cutanées de vaccin huileux (bacilles morts privés de tuberculine) agissent ainsi différemment chez l'animal neuf et chez l'animal tuberculeux ; elles font naître des antitoxines chez le premier ; elles intensifient les réactions allergiques chez le second, tout en y faisant naître également des antitoxines.

5^o Lapins traités préventivement par des bacilles morts, puis tuberculisés et traités à nouveau par des bacilles morts.

Les réactions qui vont être indiquées ont été effectuées sur les lapins N^o 6 et 7 de la cinquième série, le lapin N^o 8 de la sixième série et le lapin témoin N^o 1 de la première série (voir pages 31, 32, 25).

Rappelons que les deux lapins N^o 6 et 7 de la 5^e série, reçurent, en 4 injections sous-cutanées, espacées tous les 15 jours, 200 millions de bacilles morts mis en suspension huileuse (soit 800 millions de B. K.) ; ils ont été inoculés, 20 jours après la 4^e injection, au moyen de 100.000 bacilles bovins souche Vallée (virulence faible), par voie intraveineuse ; puis, à nouveau, furent traités par 5 injections sous-cutanées de 100 millions de bacilles morts chacune (vaccin huileux) espacées de 15 jours,

soit 500 millions de B. K. La somme globale des bacilles injectés atteint ainsi 1 milliard 300 millions de bacilles morts.

Le troisième lapin (N° 8, sixième série) a subi le même traitement que les lapins N° 6 et 7, mais après l'inoculation des bacilles bovins, il a reçu 5 injections sous-cutanées de vaccin huileux renfermant chacune 50 millions de bacilles, soit 250 millions qui, additionnés aux 800 millions de bacilles primitivement injectés, représentent au total 1 milliard 50 millions de bacilles tuberculeux morts.

Après 25 jours de repos, ces trois lapins ont été soumis à l'épreuve de la tuberculine et du vaccin huileux par injections intradermiques : 0 cc. 2 de tuberculine diluée au dixième dans le derme de la peau rasée du flanc droit, et 0 cc. 2 de vaccin (soit 80 millions de bacilles morts), dans le derme au flanc gauche. Pour les lapins N° 8 et 6, les 80 millions de bacilles morts étaient en milieu huileux (vaccin huileux) ; pour le lapin N° 7, ces 80 millions de bacilles morts étaient émulsionnés en liquide physiologique (vaccin aqueux).

Au moment des épreuves, le taux d'agglutinine du sérum du lapin N° 8 était de $1/30$, celui des lapins N° 6 et 7 atteignait réciproquement $1/40$ et $1/50$.

Le quatrième lapin (N° 1, première série) a été inoculé par voie intraveineuse dans les mêmes conditions que précédemment, mais n'a pas reçu, en tant qu'animal témoin, antérieurement ou postérieurement à l'inoculation, d'injections sous-cutanées de bacilles morts. Il a servi de témoin tuberculeux aux lapins N° 8, 6 et 7 ; il a subi, à cet effet, comme ces derniers, soit deux mois environ après la tuberculisation, les épreuves à la tuberculine diluée (0 cc. 2) et au vaccin huileux (0 cc. 2).

J'ai groupé en un tableau les résultats acquis.

Les injections intradermiques de tuberculine diluée (Tu) et de vaccins huileux (V.H.) ou aqueux (V. A.) ont été effectuées le mercredi matin à 10 heures ; les températures des animaux sont marquées sous la lettre θ .

Si l'on compare ces réactions entre elles, on constate que les animaux tuberculisés, traités préventivement et curativement par le vaccin huileux, réagissent très fortement à la tuberculine diluée et au vaccin huileux introduits dans le derme.

Leurs réactions à la tuberculine, par rapport à celle du témoin N° 1, sont très fortes et non comparables ; elles persistent une semaine et peuvent déterminer une nécrose importante des téguements.

Leurs réactions au vaccin huileux sont également très violentes, bien plus intenses que chez le témoin et parviennent à la formation d'abcès.

	1 ^o LAPIN N ^o 8	2 ^o LAPIN N ^o 6	3 ^o LAPIN N ^o 7	4 ^o Lapin Témoin N ^o 1
Vendredi matin	Tu. Très. légère surélévation des téguments, rougeur diffuse. VH. Absence de surélévation, pas de rougeur. $\theta = 38^{\circ}8$.	Tu. Début d'inflammation. VH. Début d'inflammation. $\theta = 38^{\circ}4$.	Tu. Début d'inflammation. VA. Début d'inflammation. $\theta_a = 39^{\circ}$.	Tu. Début d'inflammation. VH. Rougeur légère induration $\theta = 38^{\circ}6$.
Samedi soir	Tu. Rougeur étendue sur un centimètre. VH. Induration légère et inflammation. $\theta = 39^{\circ}$.	Tu. Inflammation 1 cm. ; induration. VH. Inflammation intense 1 cm. 5 grosse boule indurée. $\theta = 38^{\circ}$.	Tu. Inflammation 1 cm. VA. Induration avec centre blanc, rougeur à la périphérie. $\theta = 38^{\circ}$.	Tu. Infl. peu marquée avec légère induration samedi matin ; phénomènes en régression, le samedi soir. V.H. Induration très marquée avec centre blanc ; induration périphérique. $\theta = 38^{\circ}2$.
Dimanche matin	Tu. Inflammation. VH. Inflammation et induration. $\theta = 38^{\circ}$.	Tu. <i>Idem.</i> VH. Réaction très violente ; 2 cm. inflam. (<i>C'est la plus forte réaction observée.</i>) $\theta = 38^{\circ}9$.	Tu. Inflammation 1 cm. 5, faible induration. (<i>C'est la plus forte réaction.</i>) VA. Légère induration, inflam. périphérique faible. $\theta = 38^{\circ}9$.	Tu. Réaction disparue. VH. Induration rougeur 1 cm. 5 nécrose légère centrale. $\theta = 38^{\circ}$.
Lundi matin	Tu. Inflam. largeur 1 cm. 5. VH. Induration et inflammation. $\theta = 38^{\circ}$.	Tu. <i>Idem.</i> VH. <i>Idem.</i> , mais avec apparition de centre blanc. $\theta = 38^{\circ}$.	Tu. Grande plaque très rouge, 2 cm. sans nécrose. VA. Induration peu marquée. $\theta = 38^{\circ}$.	Tu. Néant. VH. Induration persistante, inflammation diminuée. $\theta = 38^{\circ}4$.
Lundi soir	Tu. et VH. <i>Idem.</i> $\theta = 39^{\circ}$.	Tu. et VH. <i>Idem.</i> $\theta = 38^{\circ}$.	Tu. <i>Idem.</i> VA. <i>Idem.</i> $\theta = 38^{\circ}1$.	Tu. Néant. VH. Comme précédemment. $\theta = 38^{\circ}8$.
Mardi matin	Tu. Inflammation disparaissant. VH. Induration très prononcée, inflam. 1 cm. ; pas abscédée. $\theta = 38^{\circ}6$.	Tu. Inflammation disparaît. VH. Très forte inflam. 1 cm. 5 autour de l'induration qui mesure 3 cm. Nécrose. $\theta = 37^{\circ}9$.	Tu. Pas d'induration, inflam. en régression. VA. Induration 1 cm. avec centre nécrosé. $\theta = 38^{\circ}6$.	Tu. Néant. VH. Induration légère.
Jendredi	Disparition des phénomènes d'inflammation et d'induration.	Tu. Inflam. disparue. VH. Début de la régression des phénomènes.	Tu. Infl. disparue. VA. Début de la régression de l'inflammation et de la cicatrisation.	Tu. Disparition de toute réaction. VA. Inflammation induration disparues.

Le vaccin aqueux, chez le lapin N° 7, a déterminé des réactions moins fortes que le vaccin huileux. Cette observation est intéressante, car cet animal est celui qui, de tous les lapins, a le plus violemment réagi localement à l'injection de tuberculine intradermique.

Il est important de signaler ici que ces lapins, dont les réactions allergiques vis-à-vis de la tuberculine ont été très violentes, sont des animaux qui présentaient peu ou pas de lésions viscérales ou ganglionnaires.

Un tel résultat méritait d'être mentionné, car les auteurs sont en désaccord sur la valeur qui doit être attribuée à l'intensité des réactions à la tuberculine observée chez les sujets tuberculeux, par rapport à leurs lésions et à leur état d'immunité.

Le fait est d'autant plus notable que, contrairement aux lapins, les cobayes A et C précédemment étudiés, et dont les réactions intradermiques à la tuberculine et au vaccin huileux furent fortes, présentaient non seulement des ganglions caséux volumineux, mais encore des rates très hypertrophiées (de 3 à 5 cm. de long sur 2 ou 3 cm. de large), chargées de grosses lésions ulcéro-caséuses, alors que leurs poumons, bien qu'hypertrophiés, ne montraient pas ou peu de lésions macroscopiquement visibles.

Il en résulte que l'intensité des réactions allergiques présentées par les animaux tuberculeux, ne traduit pas obligatoirement l'absence ou la présence de lésions macroscopiques étendues, mais est plutôt en rapport avec leur état d'immunité.

De ces faits découle nettement que le traitement préventif ou curatif, par vaccin huileux mort, des animaux tuberculeux, augmente considérablement leurs réactions allergiques.

CONCLUSIONS

Le présent travail mentionne les résultats des diverses expérimentations que nous avons effectuées au moyen de vaccins tuberculeux variés sur des animaux de laboratoire (cobayes et lapins).

Les germes de nos vaccins étaient uniquement constitués par des bacilles tuberculeux, type humain, isolés et maintenus par culture appropriée à leur stade de « forme jeune ». De tels bacilles sont faiblement acido-résistants et riches en protoplasme ; leur inoculation ne détermine pas de lésions au cobaye.

Les vaccins, dont nous nous sommes servis, ont été préparés avec des bacilles vivants et des bacilles morts. Ces derniers numérés ont été tués par l'iode (procédé de RANQUE et SENEZ) et lixiviés à l'acétone. Après broyage en présence de cristaux de chlorure de sodium, ils étaient mis en suspension dans l'eau physiologique ou dans l'huile d'olive renfermant une faible quantité de lanoline et de glucose.

Des traitements préventifs et curatifs ont été institués.

Nos conclusions rapportées ici seront brèves, les divers résultats de nos expérimentations ayant déjà fait l'objet pour la plupart, de résumés à la fin des chapitres qui les concernent.

Le vaccin mort, malgré la lixiviation par l'acétone, s'est montré nocif, surtout pour les cobayes.

Le traitement curatif, par bacilles tués (vaccin huileux), des animaux inoculés (lapins et cobayes) détermine une résistance à l'infection tuberculeuse ; la résistance paraît être en fonction du nombre de microbes injectés ; toutefois, une trop grande quantité de microbes devient nuisible.

Dans les conditions d'expérimentation où nous nous sommes placé, il y a eu, chez les cobayes, une prolongation appréciable de la vie des animaux traités par rapport à leurs témoins (vie des cobayes témoins : 67 à 125 jours ; vie des cobayes traités : 142 à 161 jours).

Le traitement curatif (vaccin mort) se traduit chez le cobaye par un arrêt de la chute rapide du poids, suivie d'une stabilisation plus ou moins prolongée de ce poids. Il s'établit une très forte réaction ganglionnaire ; la caséification des ganglions néanmoins se poursuit. L'évolution des lésions viscérales n'a pas été, en apparence, grandement modifiée.

Les traitements préventifs et curatifs par les bacilles morts, en milieu huileux, ont mis en évidence un certain nombre de faits.

Malgré la toxicité du vaccin pour le cobaye, le traitement préventif a déterminé chez ces animaux un certain degré d'immunité. Chez ces animaux, on constate que l'inoculation d'épreuve n'est pas suivie de la chute du poids, observée habituellement en ce cas. Chez les lapins vaccinés de même préventivement, une chute du poids s'est produite, mais celle-ci a été très faible.

Après traitements préventifs et curatifs au vaccin mort, le temps de survie des animaux est augmenté.

Le poids des lapins ainsi traités s'est maintenu au-dessus du poids initial durant la plus grande partie du traitement, contrairement aux témoins.

Le seul lapin survivant, traité préventivement et curativement au vaccin aqueux, s'est montré plus résistant que les lapins traités semblablement au vaccin huileux.

Les rates et les poumons des cobayes traités préventivement et curativement (vaccin mort), n'étaient pas atteints ou à peine envahis, pour un même laps de temps donné, par rapport à leurs témoins, chez lesquels ces organes étaient fortement lésés.

Les deux cobayes traités préventivement par le vaccin vivant (milieu aqueux) ont acquis une immunité très prononcée ; celle-ci s'est traduite par l'absence d'une chute du poids après l'inoculation d'épreuve (un mois après la prémunition). La stabilisation prolongée de leurs poids en est également une traduction.

La rate, le foie, les poumons de ces animaux n'étaient pas hypertrophiés et ne montraient aucune lésion, alors que chez les témoins ces organes étaient très envahis. Leurs rates étaient en particulier fortement hypertrophiées et présentaient de nombreuses lésions caséuses extensives.

Après traitement par le vaccin mort huileux, le taux des agglutinines chez les lapins est demeuré peu élevé (1/50 à 1/60) ; à nombre égal de microbes tuberculeux morts injectés, le vaccin aqueux a fourni une plus grande quantité d'agglutinines que le vaccin huileux.

La courbe des taux d'agglutination du sérum varie d'une manière générale, dans le même sens que celle du poids des

animaux. Après l'inoculation d'épreuve, il y a chute importante des agglutininés, même s'il n'y a pas diminution du poids. Il en est de même, lorsque, chez les animaux vaccinés préventivement, le poids augmente après la tuberculisation. Il s'agit là sans doute d'un phénomène d'adsorption des anticorps.

La chute des agglutinines après l'inoculation est suivie assez rapidement d'une nouvelle élévation de leur taux — accélérée sans doute, dans notre expérimentation, par le traitement curatif, — mais celle-ci n'atteint pas généralement leur taux primitif, malgré le traitement curatif.

L'injection intradermique du vaccin huileux détermine chez le cobaye neuf, après 48 heures, une légère ulcération ; celle-ci se cicatrise en 4 jours. Chez les cobayes non tuberculisés ayant reçu des injections sous-cutanées préventives de vaccin huileux, l'injection intradermique de ce vaccin ne détermine pas de lésions nécrotiques ; il y a eu, sans doute, vaccination contre l'endotoxine tuberculeuse, le vaccin ne renfermant pas d'exotoxine.

Les cobayes non tuberculisés vaccinés préventivement par le vaccin mort huileux (injections sous-cutanées) ne réagissent pas à la tuberculine diluée injectée dans le derme.

Chez l'animal tuberculisé, les injections curatives du vaccin augmentent très fortement l'intensité des réactions allergiques qui se manifestent au niveau des téguments (injections intradermiques de tuberculine ou de vaccin mort huileux) ; ce qui est en rapport avec les expériences de SAENZ.

L'intensité des réactions allergiques observées n'est pas en relation avec la présence ou l'étendue des lésions ulcéro-caséuses. Si, en effet, ces réactions ont été considérables chez les cobayes qui, vaccinés curativement (bacilles morts), présentaient des lésions ulcéro-caséuses importantes (rate foie), elles ont été tout aussi prononcées, sinon plus, chez les lapins qui, semblablement traités, avaient des organes peu riches en lésions, en apparence inextensives.

BIBLIOGRAPHIE

1924. ARIMA (R.), AOYAMA (K.) et OHNAWA (J.). — Ueber ein neues spezifisches Tüberkuloseschutz und heilmittel. (*Deutsche Mediz. Woch.*, 23 mai 1924, p. 666. — Cf. aussi *Zeitschrift f. Tüberc.*, 1924, t. 41, p. 165 ; *idem*, 1925, t. 42, p. 275 ; *id.*, 1926, t. 43, pp. 112, 201, 307.)
1898. ARLOING (S.). — Agglutination du bacille de la tuberculose vraie. (*IV^e Congrès de Médecine de Montpellier*, 1898, p. 117.)
1898. — Sur l'obtention de cultures et d'émulsions homogènes du bacille de la tuberculose humaine en milieu liquide et sur une variété mobile de ce bacille. (*C. R. Ac. Sc.*, p. 1319.)
1906. — Production expérimentale de variétés transmissibles de bacilles de la tuberculose et de vaccins antituberculeux. (*C. R. Ac. Sc.*, p. 1395, t. 142.)
1909. — Vaccination antituberculeuse chez le bœuf. (*C. R. Ac. Sc.*, t. 149, p. 962.)
1898. ARLOING (S.) et COURMONT (P.). — De l'obtention des cultures du bacille de Koch les plus propices à l'étude du phénomène de l'agglutination par le sérum sanguin. (*C. R. Ac. Sc.*, 1898, p. 312.)
1897. AUCLAIR (J.). — Etude expérimentale sur les poisons du bacille tuberculeux humain. Essais de vaccination et de traitement. (*Thèse méd.*, Paris, 1897.)
1930. — Vaccination préventive et curative du lapin et du cobaye contre la tuberculose humaine. Ses indications et ses effets chez l'homme. (*Masson, Paris.*)
1908. AUCLAIR (J.) et PARIS (J.). — Constitution chimique et propriétés biologiques du protoplasme du bacille de la tuberculose. (*Arch. de Méd. exp. et d'Anat. path.*, t. XX, p. 737-752.)

1920. BOQUET (A.) et NÈGRE (L.). — Mode de préparation et pouvoir antigène des extraits alcooliques de bacilles tuberculeux. (*C. R. Soc. Biol.*, t. 83, p. 922.)
1921. — Sur la recherche dse anticorps tuberculeux par les extraits méthylliques de bacilles tuberculeux. (*Rev. de la Tuberculose*, t. II, p. 366.)
1923. BORREL (A.), BOEZ (L.) et COULON (A. DE). — Etude comparée de la virulence et de la toxicité des corps microbiens et de la tuberculine de divers échantillons de bacilles tuberculeux. Exaltation de la virulence de souches atténuées. Essais de vaccination. (*Ann. Inst. Pasteur*, t. 37, p. 1012.)
1915. BROWN (L.), HEISE (F.H.) et PÉTROFF (S.A.). — On attempt to immunize guineapigs against tuberculosis by the use of graduated, repeated dos of living tubercle bacilli. (*Journ. of med. Res.*, t. 30, p. 475.)
1911. BRUYANT (L.). — Effets des inoculations de doses faibles et répétées de bacilles tuberculeux chez le cobaye. (*C. R. Soc. Biol.*, t. 71, p. 143.)
1911. CALMETTE (A.). — L'immunisation artificielle active contre la tuberculose par les vaccins antituberculeux. (*Bull. Inst. Pasteur*, t. 9, 30 septembre 1911.)
1927. — La vaccination préventive contre la tuberculose par le B. C. G. (*Masson*, Paris.)
- 1927-1936 — L'infection bacillaire et la tuberculose chez l'homme et les animaux. (*Masson*, Paris. 4^e édition revue par A. BOQUET et L. NÈGRE).
1907. CALMETTE (A.), GUÉRIN (C.) et BRETON (M.). — Contribution à l'étude de la tuberculose expérimentale du cobaye. Infection et essais de vaccination par la voie digestive. (*Ann. Inst. Pasteur*, t. 21, p. 401-413.)
1914. CALMETTE (A.) et GUÉRIN (C.). — Contribution à l'étude de l'immunité antituberculeuse chez les bovidés. (*Ann. Inst. Pasteur*, t. 28, p. 329.)
1909. CALMETTE (A.) et MASSOL (L.). — Sur les conditions d'obtention de la réaction de déviation de l'alexine avec les antigènes et les anticorps tuberculeux. (*C. R. Soc. Biol.*, 13 nov., t. 66, p. 528.)
1911. — Anticorps et antigènes tuberculeux. (*C. R. Soc. Biol.*, t. 71, p. 191.)
1913. — Recherches sur le bacille tuberculigène de Ferran. (*C. R. Soc. Biol.*, t. 74, p. 21.)

1931. CAMBOULIVES (Mlle). — Contribution à la recherche de l'agglutinine et de la sensibilisatrice dans le sérum des tuberculeux. (*Thèse Pharmacie, Montpellier.*)
1934. COULAUD (E.). — Etat allergique durable, obtenu chez les animaux de laboratoire, par injection sous-cutanée de bacilles tuberculeux morts enrobés dans la paraffine solide. (*Revue de la Tuberculose*, 1934, 4^e série, t. 2, p. 850.)
- 1935^a. — Essais de vaccination du cobaye et du lapin contre la tuberculose avec des bacilles morts enrobés dans la paraffine solide. (*Revue de la Tuberculose*, 1935, t. 1, 5^e série, p. 1181.)
- 1935^b. — Caractères de l'état allergique observé chez les animaux de laboratoire après injections de bacilles de Koch enrobés dans la paraffine. (*C. R. Soc. Biol.*, t. 119, p. 368.)
1936. — (*Bull. Acad. Méd.*, t. 115, n^o 5, p. 232.)
1936. — (*Journ. Méd. de Leysin*, n^o 1, janv. 1936.)
1937. — (*Bull. Acad. Méd.*, t. 117, p. 368-370.)
1935. COULAUD (E.), DUGAS et NEUMAN. — Allergie durable obtenue chez le cobaye avec un extrait chloroformique de bacilles tuberculeux. (*Revue de la Tuberculose*, 5^e série, t. 1, n^o 1, p. 1187.)
1930. CRÉMIEX (Mlle G.) Action du bleu de Nil sur le bacille de Koch. Remarques sur l'histogénèse du follicule tuberculeux. *Thèse pharmacien supérieur, faculté pharmacie, Montpellier.*
1903. DEMBINSKI. — Note sur l'accoutumance des lapins aux doses mortelles de cadavres de bacilles tuberculeux. (*C. R. Soc. Biol.*, t. 55, p. 1409.)
1933. DENYS (P.). — Dissociation d'une souche homogène de bacilles de Koch en types S. et R. (*Bull. Acad. Roy. de Méd. de Belgique*, V^e série, t. XIII, p. 12.)
1913. FADYEAU (J.M.), SHEATHER (A.L.), EDWARDS et MINET. -- Experiments regarding the vaccination of cattle against tuberculosis by the intravenous injection of tubercle bacilli of the human and avian types. (*Journ. of comp. Path. a. Ther.*, t. 26, op. 327-390.)
1903. FERRAN. — Notes sur les modifications du bacille de Koch. (*Archiv. méd. expér.*, 1^{re} série, t. 15, p. 753.)
1913. — Travaux sur la nouvelle bactériologie de la tuberculose ; ses rapports avec l'hygiène et la thérapeutique spécifique de cette maladie. (Barcelone, 1913.)

1923. — Les mutations bacillaires. (*Institut Ferran*, Barcelone.)
1931. FERRIEU (M.-L.). — Action du sulfo-formol (trioxyméthylène sulfité) sur les sérums, les anticorps et les toxines microbiennes. (*Thèse Pharmacie*, Montpellier.)
1903. FRIEDMANN (F.F.). — Immunising gegen tuberculose. (*Deutch. Medic. Woch.*, n° 50, déc. 1903, p. 953-954.)
1934. GISMONDI (A.). — A propos de la contagion de la tuberculose. (*Presse Médicale*, n° 28, t. 34, p. 497.)
1906. GRYSEZ et JOT. — Le diagnostic précoce de la tuberculose dans l'armée et le sérodiagnostic d'Arloing et Courmont. (*Revue de Médecine*, 10 sept. 1906.)
1932. HAGAN et LEVINE. — (*Journ. of. Amer. Vet. med. Assoc.*, t. 81, p. 723.)
1909. HAWTON (E.). — Le bacille de Koch en émulsion dans la glycérine ; effets de ces émulsions sur les cobayes. (*C. R. Soc. Biol.*, t. 56, p. 363.)
1907. HEYMANS (J.F.). — La vaccination antituberculeuse chez les bovidés. (*Ann. intern. de Pharmacodynamie*, t. 17, p. 133.)
1910. — Sur la vaccination antituberculeuse chez les bovidés. (*Ann. intern. de Pharmacodynamie*, t. 20, p. 147.)
1907. HEYMANS (J.F.) et MULLIE (G.). — La vaccination antituberculeuse des bovidés. (*Arch. intern. de Pharmacodynamie et de Thérapie*, t. 17, f. 1-2, p. 133-146.)
1928. HOLLANDE (A.-Ch.) et CRÉMIEUX (G.). — Méthode de numération directe des bacilles de Koch. (*C. R. Soc. Biol.*, t. 99, p. 122.)
1932. HOLLANDE (A.-Ch.) et HOLLANDE (Mme G.). — Étude cytologique de quelques microbes pathogènes à l'homme ; leurs cycles évolutifs. (*Archives de Zoologie expérimentale et générale*, 1932, t. 72, fasc. 6. — *Protistologica*, n° XXXII.)
1933. HOLLANDE (A.-Ch.) et PENN (J.). — Méthode de recherche des agglutinines et des sensibilisatrices en présence d'un bacille de Koch émulsionnable. (*C. R. Soc. Biol.*, t. 113, p. 889.)
1935. LAGRANGE (F. et M.-T.). — Inoculation au cobaye de bacilles tuberculeux vivants incorporés à la lanoline ou au tapioca. (*C. R. Soc. Biol.*, t. 120, p. 390.)
1907. LAGRIFOUL (G.). — La vaccination antituberculeuse. (*C. R. Soc. Biol.*, t. 62, p. 21.)

1903. LÉVY (E.). — Ueber die möglichkeit merschweinchen gegen Tuberculose zur immunisieren. (*Centralbl. f. Bakt. I, origin.*, t. 33, n° 9, 22 avril, p. 701-703.)
1907. LIGNIÈRES (J.). — La vaccination antituberculeuse à l'aide des émulsions huileuses de bacilles de Koch. (*Bull. Soc. Centr. Méd. Vét.*, t. 84, p. 488.)
1936. MACHEBEUF (M.) et DIERYCH (J.). — Études immuno-chimiques sur les bacilles tuberculeux. — Obtention d'un « chimio-vaccin » capable de développer chez le lapin une immunité notable vis-à-vis de l'infection tuberculeuse expérimentale. (*Bull. Soc. Chim. Biologique*, 1936, t. 18, n° 3, pp. 445.)
1937. — Le problème immuno-chimique des bacilles acido-résistants et en particulier des bacilles tuberculeux. (*Rapport, Congrès Chimie biologique*, Lyon, 1937.)
1933. MARAGLIANO (E.). — Dogmi di patologia tuberculare infranti. (*Extrait des Annales de l'Institut Maragliano*, Genève, septembre-décembre.)
1931. MATHIEU (Mlle M.). — Le bleu de Nil associé à l'acide cinnamique dans le traitement de la tuberculose expérimentale du lapin et du cobaye. Étude d'un vaccin tuberculeux obtenu par simple contact du bacille bovin avec le chlorhydrate de bleu de Nil. (*Thèse Pharmacie*, Montpellier.)
1927. MOELLER (A.). — Active immunisierung gegen tuberculose durch intrakutane einreibung virulente tuberkelbazillen. (*Zeitsch. f. Tuberk.*, t. 47, janvier, p. 8.)
1921. NÈGRE (L.) et BOQUET (A.). — Sur le pouvoir antigène des extraits méthyliques du bacille tuberculeux. (*C. R. Soc. Biol.*, t. 84, p. 76.)
1932. — Le traitement de la tuberculose par l'antigène méthylique (antigénothérapie). (*Masson*, Paris.)
1934. NÈGRE (L.) et VALTIS (J.). — Sur les propriétés biologiques des bacilles tuberculeux atténués par réensemencements précoces. (*Ann. Inst. Pasteur*, t. 52.)
1937. PARAF (J.) et BOISSONET. — Quand et comment pratiquer la vaccination par le B. C. G. Y a-t-il lieu de continuer à faire ingérer le vaccin par voie buccale au nouveau-né ? (*Presse Méd.*, n° 74, 15 septembre 1937.)
1905. PEARSON (L.) et GILLILAND (S.H.). — The artificial immunisation of cattle against tuberculosis. (*Journ. of comp. Path. a Ther.*, t. 18, p. 211-217.)
1936. PENN (Mlle J.). — Contribution à l'étude de l'immunité anti-tuberculeuse. (Essais de vaccination préventive et cura-

tive du cobaye et du lapin au moyen de bacille de Koch morts.) (*Thèse pharmacien supérieur, Faculté Pharmacie, Montpellier.*)

1901. RAPPIN (M.). — Action de l'urée sur les cultures de tuberculose en bouillon et sur le cobaye tuberculeux. (*C. R. Soc. Biol.*, t. 53, p. 691.)
- 1909a. — Vaccination antituberculeuse des bovidés. (*C. R. Ac. Sc.*, t. 149, p. 408.)
- 1909b. — Vaccination des bovidés contre la tuberculose. (*C. R. Soc. Biol.*, t. 66, p. 410.)
1911. — Vaccination antituberculeuse chez le cobaye. (*C. R. Ac. Sc.*, t. 156, 20 janvier, p. 246.)
1917. — Vaccination antituberculeuse. (*C. R. Ac. Sc.*, t. 164, p. 421.)
1937. RIST (N.). — Lésions ganglionnaires et pulmonaires produites chez le cobaye par inoculation de bacilles tuberculeux morts enrobés dans la paraffine ou l'huile de vaseline. (*C. R. Soc. Biol.*, t. 126, n° 25, p. 185.)
1936. ROUBERT (P.). — Contribution à l'immunité antituberculeuse. (*Thèse Pharmacie, Montpellier.*)
1931. SAENZ (A.). — Etude expérimentale du bacille de la tortue constituant le vaccin dit préventif et curatif de la tuberculose de Friedmann. (*Bull. Acad. Médecine*, t. 105, p. 853.)
- 1935a. — Etat d'allergie intense, rapide, et durable conféré au cobaye par ingestion de bacilles tuberculeux morts enrobés dans de l'huile de vaseline, son mécanisme. (*C. R. Soc. Biol.*, t. 120, p. 870.)
- 1935b. — Accroissement de l'état allergique et titrage de la sensibilité tuberculinique conférés au cobaye par l'inoculation sous-cutanée de bacilles tuberculeux morts enrobés dans de l'huile de vaseline. (*C. R. Soc. Biol.*, t. 120, p. 1050.)
- 1936a. — Réaction tuberculinique hémorragique particulièrement intense obtenue chez des cobayes par inoculation de bacilles tuberculeux morts, enrobés dans l'huile de vaseline. (*C. R. Soc. Biol.*, t. 121, p. 957.)
- 1936b. — Etat d'allergie intense révélé par l'étude de la sensibilité tuberculinique et du phénomène de Koch chez des cobayes inoculés avec des variétés R. et S. de bacilles aviaires morts enrobés dans de l'huile de vaseline. (*C. R. Soc. Biol.*, t. 121, p. 1561.)

- 1936c. — Accroissement de l'état allergique conféré au cobaye par l'inoculation de bacilles paratuberculeux, morveux, de Mallasez et Vignal, et de Brucella morts, enrobés dans l'huile de vaseline. (*C. R. Soc. Biol.*, t. 122, p. 911.)
- 1937a. — Degré d'allergie conféré au cobaye par l'inoculation de bacilles tuberculeux morts, enrobés dans des excipients gras d'origine végétale ou animale. (*C. R. Soc. Biol.*, t. 124, p. 338.)
- 1937b. — Retard de la dispersion des germes de surinfection chez des cobayes préparés avec des bacilles tuberculeux morts, enrobés dans l'huile de vaseline. (*C. R. Soc. Biol.*, t. 124, p. 1116.)
- 1937c. — Dispersion des bacilles de surinfection inoculés par voie intradermique, chez des cobayes préparés avec des bacilles tuberculeux morts, enrobés dans l'huile de vaseline. (*C. R. Soc. Biol.*, t. 125, p. 98.)
- 1937d. — Vaccination du cobaye contre la tuberculose avec des bacilles morts enrobés dans l'huile de vaseline. (*C. R. Soc. Biol.*, t. 125, p. 495.)
- 1937e. — Sur le mécanisme de l'augmentation de l'allergie produite par l'enrobage de bacilles morts dans l'huile de vaseline. (*C. R. Soc. Biol.*, t. 125, p. 714.)
- 1937f. — Contribution à l'étude de l'allergie et de l'immunité produites chez le cobaye par l'inoculation de bacilles tuberculeux morts, enrobés dans l'huile de vaseline. (*Rev. d'immunologie*, t. 3, n° 6, novembre 1937.)
1935. SAENZ (A.) et COSTIL (L.). — Recherches sur les variations biologiques et la dissociation du bacille tuberculeux aviaire. (*Ann. Inst. Pasteur*, t. 55, p. 518.)
1936. — Diagnostic bactériologique de la tuberculose. (*Monographie de l'Inst. Pasteur*; Masson, Paris.)
1922. SELTER (H.). — Bedeutet die anwendung lebender Tuberkelbazillen einen Fortschritt in der Spezifischen Behandlung der tuberculose? (*Deutsch. Med. Woch.*, 8 sept. 1922.)
1917. SHIGA (K.). — An investigation of the therapy of tuberculosis. (*Kitasato's Archives of experim. med.*, t. 1, p. 17 et 157.)
1908. SMITH (Th.). — The vaccination of Cattle against tuberculosis (*Journ. of Med. Research.*, t. 18.)
1910. STEFFEN (L.). — Ueber die Behandlung der lungen-tuberkulose mit Tebeau. (*Munich Med. Woch.*, t. 58, p. 838.)
1891. STRAUS et GAMALEIA. — Contribution à l'étude du poison tuberculeux. (*Archiv. méd. exp. et d'Anat. path.*, p. 705.)

1903. THOMASSEN. — L'immunisation des jeunes bovidés contre la tuberculose. (*Rev. Méd. Vét.*, 8^e série, t. 10, 15 janvier, p. 5-19.)
1932. THOMSON. — (*Ann. Rev. of Tuberc.*, t. 26, p. 162.)
1927. TODA (T.). — On the resistance of acid fast bacilli to oil emulsion. (*Journ. Orient. Medic.*, t. 7, p. 91.)
1927. TODOROFF (A.). — Action des huiles de vaseline sur le bacille tuberculeux. (*Bull. Soc. Vét. Prat.*, juin 1927.)
1909. VALLÉE (H.). — Recherches sur l'immunisation antituberculeuse. (*Ann. Inst. Pasteur*, t. 23, pp. 585-603, 665-676.)
1910. VALLÉE et (H.) GUINARD (L.). — Des propriétés physiologiques des extraits du bacille de Koch condensés et sensibilisés. (*C. R. Ac. Sc.*, t. 150, p. 1160.)
1913. VAUDREMER (A.). — Action de l'extrait filtré d'*Aspergillus fumigatus* sur le bacille tuberculeux. (*C. R. Soc. de Biol.*, t. 74.)
1921. — Un bacille tuberculeux humain, un bacille tuberculeux bovin acido-résistants facultatifs. (*C. R. Soc. Biol.*, t. 84, p. 259.)
1926. — Cultures de bacilles tuberculeux en 24 heures sur gélose. (*C. R. Soc. Biol.*, t. 94, p. 120-123.)
1930. — Arrêt du développement de la tuberculose expérimentale des bovidés par le bacille de Vallée cultivé sur gélose. (*Bull. Acad. Médecine*, t. 103, n° 23.)
1925. VAUDREMER (A.) et MONDET (G.). — Essai de vaccination antituberculeuse du cobaye. (*C. R. Soc. Biol.*, t. 92, p. 558.)
1911. WEBBS et WILLIAMS. — Immunity in tuberculosis. A further report on its production by the inoculation of increasing number of bacilli. (*Amer. Rev. of Tuberc.*, 1911.)
1924. ZINSSER et PÉTROFF. — Tuberculine hypersensitiveness without infection in Guinea-pigs. (*Journ. of Immunol., Baltimore*, t. IX, p. 85-87.)
-

EXPLICATION DES FIGURES

PLANCHE I

- FIGURE I. Lapin N° 1, témoin.
- FIGURE II. Lapin N° 3, traitement curatif par vaccin huileux mort (toxicité vaccin surajouté).

PLANCHE II

- FIGURE III. Lapin N° 5. Traitement préventif et curatif par vaccin huileux mort. Préventivement : 2 milliards 300 millions B. K. ; curativement : 150 millions B. K. en injections de 25 millions.
- FIGURE IV. Lapin N° 6. Traitement préventif et curatif par vaccin huileux mort. Préventivement : 800 millions B. K. ; curativement : 900 millions B. K., en injections 100 de millions.
- FIGURE V. Lapin N° 9. Traitement préventif et curatif par vaccin huileux mort. Préventivement : 800 millions B. K. ; curativement : 450 millions B. K., en injections de 50 millions.

PLANCHE III

- FIGURE VI. Lapin N° 10. Traitement préventif et curatif par vaccin aqueux mort. Préventivement : 800 millions B. K. ; curativement : 450 millions B. K., en injections de 50 millions.

FIGURE VII. Cobayes témoins N° 1, 2, 3, série I.

FIGURE VIII. Cobayes N° 4, 5, 7, série I. Traitement curatif par vaccins huileux et aqueux morts.

Pour le N° 7, les quantités de B. K. injectés sont désignées par les chiffres placés au-dessus de la ligne horizontale ; les chiffres placés en-dessous de cette ligne représentent les quantités de B. K. injectés aux cobayes N° 4 et 5.

PLANCHE IV

FIGURE IX. Cobayes témoins N° 8, 9, 10 et 11, série II.

FIGURE X. Cobayes 12, 13, 14, série II. Traitement préventif et curatif (vaccin mort) : augmentation du poids après l'inoculation d'épreuve, contrairement aux témoins (fig. IX).

FIGURE XI. Cobayes N° 15 et 16, série III. Traitement préventif par le vaccin aqueux vivant (voir témoins correspondants N° 8, 9, 10 et 11, de la série II ; fig. IX.)

En ma qualité de Censeur de
tour, j'ai lu la Thèse ayant pour
titre :

« *Recherches sur l'immunité anti-
tuberculeuse.*

*Action préventive et curative de
bacilles tuberculeux, morts ou vivants,
enrobés ou non dans l'huile d'olive.*

par M. Armand HOLLANDE.

Je pense que la Faculté peut en
permettre l'impression.

Montpellier, le 14 Février 1938.

Le Professeur,

ASTRUC.

Vu :

Montpellier, le 15 février 1938.

Le Doyen,

ASTRUC.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Montpellier, le 18 Février 1938.

Le Recteur,

PARISELLE.

PLANCHE I

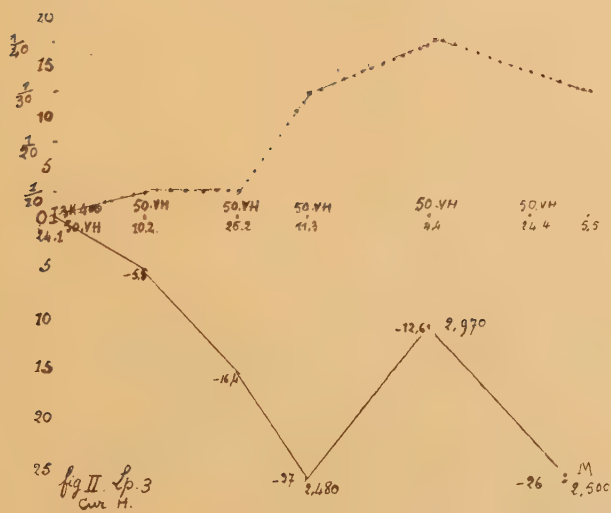
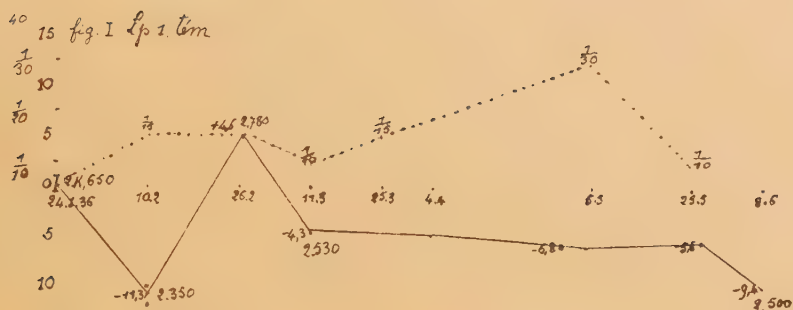


PLANCHE II

fig III Ep 5 Pr Cur. V.H
Pr. 2 mill. arcs 500 BK
Cur. + 50 millions BK (in inf 25)



fig IV. lp 6. Pr Cu VM
Pr 800 millions BK (an. m. 200)
Cu 900 " " (an. m. 100)

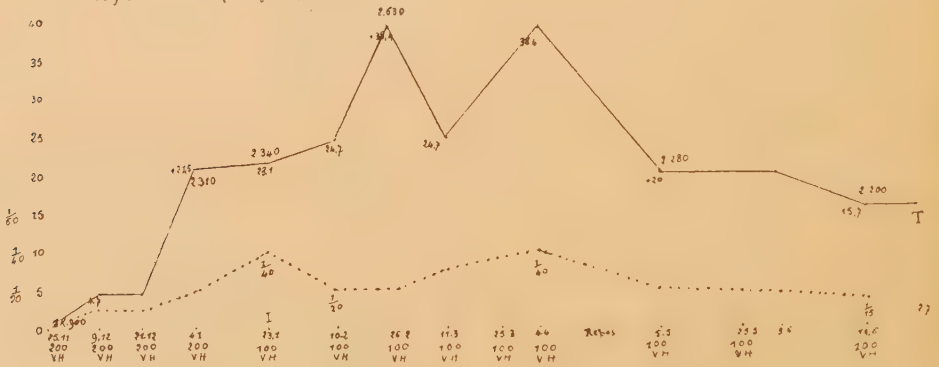


fig V Sp 9 Priv at Cue VH
Pa 80+ millions BK (mg. 200)
Cue 450 " " (mg. 50)



PLANCHE III

fig. VI Lp 10, Pr. & Cur. VA.
Pr. 800 millions BK (inf⁺ 200)
Cur 450 " " (inf⁺ 50)

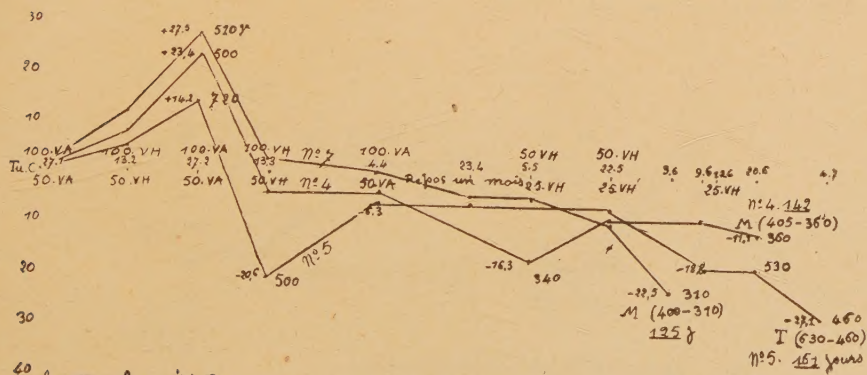
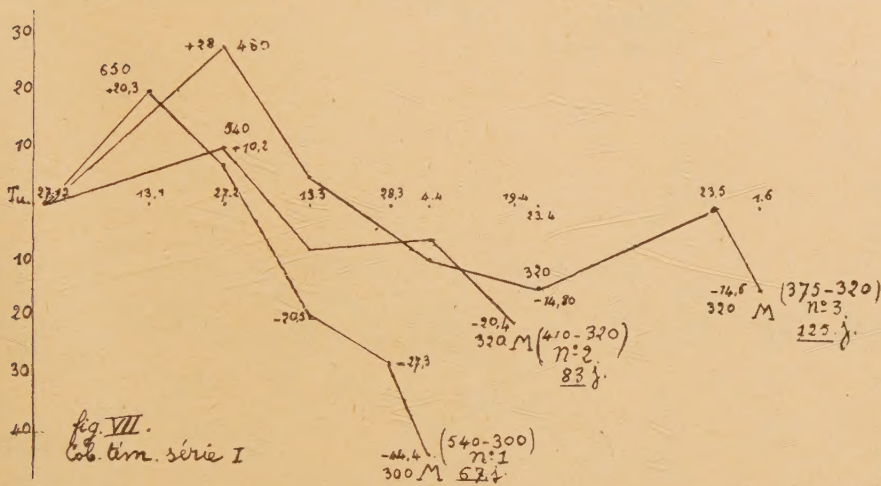
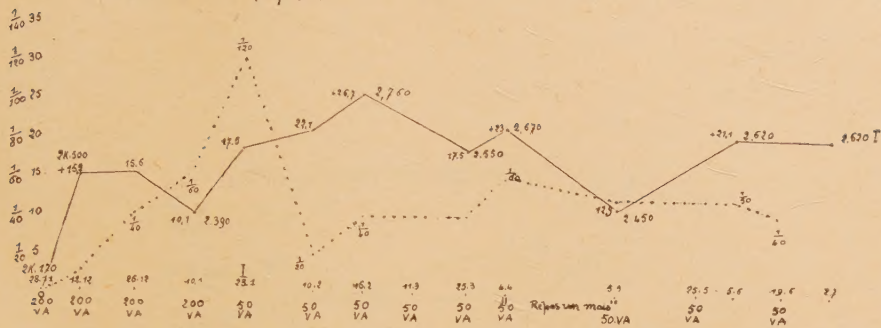


fig. VIII col. 4. serie I
col. 5 " "
col. 7 " " Trait. cur. VH+VA.

Pour le col $n=7$, les nombres BK infectés sont marqués au dessus de la ligne Iu
 les " $n=6$ " 4 et 5, " " " " " " en dessous " " " "

PLANCHE IV

